



**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ/ HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN VE UYKU
ALİŞKANLIKLARININ TEDAVİYLE OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Güler GÖL ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BOLU

2020



**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ/ HİPERAKTİVİTE
BOZUKLUĞU TANILI ÇOCUK VE ERGENLERDE
YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLERİN VE UYKU
ALİŞKANLIKLARININ TEDAVİYLE OLAN İLİŞKİSİ**

Dr. Güler GÖL ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Yusuf ÖZTÜRK

BOLU

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, çalışma disiplini ve özverisiyle her zaman bana örnek olan ve öğrencisi olmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim hocam Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ÖZTÜRK'e çok teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk yıllarında rahle-i tedrisinden geçmenin gururunu duyduğum, eğitimim adına maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim, anabilim dalımızın kurucusu, hocam Prof. Dr. Ali Evren TUFAN'a çok teşekkür ederim.

Asistanlığıma ilk başladığım günden beri beni her konuda destekleyen, bana mesleğimizin yazılı olmayan inceliklerini öğretmekle kalmayıp aynı zamanda bir abla/ abi olan değerli kıdemlilerim Dr. Zehra TOPAL, Dr. Nuran DEMİR, Dr. Uğur SAVCI ve Dr. Mehmet Akif CANSIZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan keyif aldığım, bana her zaman destek olan ve dostluğunu esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Mesut SARI, Dr. Yasemin İMREK, Dr. Büşra BALTA, Dr. Merve TAŞKAN ve bölüm sekreterimiz Fuat KARAOSMAN'a çok teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimlerimde çalışma fırsatı yakaladığım çok değerli Psikiyatri Anabilim Dalı ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'ndaki hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk yılından beri birlikte yaşadığım, çalışmalarına bazen engel olsalar da bana mırıltılarıyla huzur veren ve arkadaşlık eden canım kedilerim Candy ve Pamuk'u da anmayı çok isterim.

Hayatım boyunca her konuda üzerime titreyen, eğitimim söz konusu olduğunda ise desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme, babama ve kardeşim Gökhan'a çok teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olduğu için huzur duyduğum sevgili eşim Emre'ye çok teşekkür ederim...

Güler GÖL ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB).....	4
DEHB'nin Tarihçesi ve Tanı Kriterleri	4
DEHB'nin Epidemiyolojisi	10
DEHB'nin Etiyolojisi	11
DEHB Patofizyolojisi	15
DEHB'nin Klinik Özellikleri ve Değerlendirme	16
DEHB'ye Komorbid Seyreden Bozukluklar	19
DEHB Tedavisi	20
DEHB'nin Klinik Seyir ve Prognoz	24
DEHB Tedavisinde İlaç Tatili	24
Yürütücü İşlevler	28
Yürütücü İşlevlerin Tanımı	28
Yürütücü İşlevlerin Gelişimi	28
Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi	29
DEHB'de Yürütücü İşlevler ve İlişkili Kuramlar	31
DEHB Tedavisinin Yürütücü İşlevler Üzerine Etkisi	36
Uyku	38
Uyku Yapısı	39
Uyku ve Uyanıklığın Düzenlenmesi.....	40
Çocuk ve Ergenlerde Uyku ve Uyanıklık Bozuklukları	40
Uykunun Değerlendirilmesi	41

DEHB’de Uyku Özellikleri	42
DEHB ve Primer Uyku Bozuklukları	44
DEHB Tedavisinin Uyku Üzerine Etkisi	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
Ölçüm Araçları.....	50
Sosyo-demografik Veri Formu	50
Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG- ŞY, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie- SADS- Lifetime Version; K-SADS-PL)	50
Klinik Global İzlenim Ölçeği	51
Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu	51
Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu	51
Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi.....	52
Stroop Testi-TBAG Formu.....	52
İstatistiksel Analiz	54
4. BULGULAR.....	55
Sosyo-demografik Verilerle İlgili Bulgular	55
DEHB Alt Tipleri ve Komorbidite ile İlgili Bulgular	56
Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Gruplar Arası Değişkenlerin Karşılaştırılması	56
Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Gruplar Arası Sosyo-Demografik Verilerin Karşılaştırılması	56
Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Grupların Hastalık Şiddeti, Conners Ebeveyn ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri, DEHB Alt Tipi ve Komorbidite Açısından Karşılaştırılması	58
Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Grupların Stroop Testi-TBAG Formu Açısından Karşılaştırılması	60
Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Grupların Uyku Alışkanlıkları Anketi Açısından Karşılaştırılması	61
Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve İlaç Tatili Verildikten Sonra Değerlendirilen Hastalık	

Şiddeti ile İlgili Bulgular.....	62
Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve İlaç Tatili Verildikten Sonra Uygulanan Conners	
Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği ile İlgili Bulgular.....	63
Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Uygulanan Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği ile İlgili Bulgular	65
Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve İlaç Tatili Verildikten Sonra Uygulanan Stroop	
Testi-TBAG Formu ile İlgili Bulgular	65
Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve İlaç Tatili Verildikten Sonra Uygulanan Uyku	
Alışkanlıkları Anketi ile İlgili Bulgular	68
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ.....	81
KAYNAKÇA	82

ÖZET

Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)'li olgularda sık görülen yürütücü işlev bozukluklarının tedaviyle iyileşme gösterdiğini bildiren pek çok çalışma mevcuttur. DEHB'li olgularda uyku problemlerinin de sık gözlemlendiği bilinmektedir. DEHB tedavi sürecinde metilfenidatın yan etkileri nedeniyle ilaç tatili verilip verilmemesi konusu halen tartışılmaktadır. Literatürde ise ilaç tatilinin DEHB belirti şiddeti üzerine etkilerini inceleyen kısıtlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte ilaç tatilinin yürütücü işlevler ve uyku problemleri üzerine etkisini inceleyen çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda, DEHB'li olgularda tedavi öncesi, en az 8 hafta metilfenidat tedavisi sonrası ve en az 8 hafta ilaç tatili verildikten sonra olmak üzere üç kez yürütücü işlevler ve uyku problemleri değerlendirilmiş ve ilaç tedavisinin ve ilaç tatilinin yürütücü işlevler ve uyku problemleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmamız uzunlamasına bir çalışma olarak dizayn edilmiş ve Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde Eylül 2018- Eylül 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmamıza Eylül 2018-Kasım 2018 tarihleri arasında polikliniğe başvuran, 7-18 yaş arasında olan, DEHB tanısı almış ve dahil edilme kriterlerini karşılamış olan 51 olgu katılmıştır. Çalışmaya katılan olgulara tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verdikten sonra Stroop testi ve Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) uygulanmıştır. Aynı zaman dilimlerinde ebeveynler tarafından doldurulmak üzere Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu (CEDÖ) ve Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA) ve öğretmen tarafından doldurulmak üzere Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu (CÖDÖ) verilmiştir.

Çalışma sonuçlarımıza bakıldığında takip sürecinde olguların 22'sinin (%43) tedaviyi bıraktığı gözlenmiştir. Çalışmamızda tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar karşılaştırıldığında sosyo-demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ($p>0.05$), sadece kardeş sayısı tedaviye devam etmeyen grupta anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur ($p=0.045$). Tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar arasında hastalık şiddeti açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamıza katılan olgular KGİÖ ile değerlendirildiğinde, tedavi öncesine göre, tedavi sonrasında olguların istatistiksel olarak anlamlı daha düşük

puan aldığı ($p<0.001$) ve ilaç tatili verildikten sonra puanlarda anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışmamıza katılan olguların CEDÖ alt ölçek puanları incelendiğinde, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre DE alt ölçeğinde anlamlı derecede azalma olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$). Çalışmamıza katılan olguların CÖDÖ alt ölçek puanları incelendiğinde, tedavi sonrasında tedavi öncesine göre DE ve DS alt ölçeği puanlarında azalma olduğu gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla: 0.014, 0.012). Çalışmamıza katılan olgulara uygulanan Stroop testi verileri incelendiğinde, tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre 5 bölümde de tamamlama sürelerinde kısaldığı saptanmıştır. Tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre Stroop 5'te daha az hata ve daha az düzeltme yaptıkları bulunmuştur ($p=0.005$, $p=0.007$). İlaç tatili verildikten sonra ise tedavi sonrasında göre Stroop 5'te daha fazla hata yaptıkları gözlenmiştir ($p=0.037$). Çalışmamıza katılan olguların ebeveynleri tarafından doldurulan ÇUAA alt ölçek puanları incelendiğinde, tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre parasomnialar alt ölçeğinde anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır ($p=0.026$).

Çalışmamızın sonuçları genel olarak incelendiğinde; DEHB tedavisinin yürütücü işlev bozukluklarında ve uyku problemlerinde iyileşmeye neden olduğu gözlenmiştir. Yaz tatilinde verilen ilaç tatilinin ise yürütücü işlevleri bozduğu ve uyku problemleri üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, ilaç tatili kararının, klinisyen tarafından bireysel olarak kar-zarar dengesi gözetilerek verilmesi uygun olacaktır.

ABSTRACT

There have been many studies reporting that executive dysfunctions are frequently seen in the cases of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD) improve with treatment. It is known that sleep problems are also frequently observed in patients with ADHD. It is still being debated whether drug holidays should be given or not due to the side effects of methylphenidate during the treatment of ADHD. In the literature, there are limited numbers of studies examining the effects of drug holidays on ADHD symptom severity, but no study investigating the effect of drug holidays on executive functions and sleep problems. In our study, we aimed to evaluate executive functions and sleep problems in ADHD patients three times: before treatment, at least 8 weeks after methylphenidate treatment and at least 8 weeks after a drug holiday. Also, we aimed to investigate the effects of drug treatment and drug holidays on executive functions and sleep habits.

Our study was designed as a longitudinal study and was conducted between September 2018 and September 2019 in the Bolu Abant İzzet Baysal University Child and Adolescent Psychiatry Outpatient Clinic. Fifty-one patients aged between 7-18 years, who were admitted to our outpatient clinic between September 2018 and November 2018, diagnosed with ADHD and fulfilled the inclusion criteria were included in the study. Stroop test and Clinical Global Impression Scale (CGI) were applied to the subjects before treatment, after treatment and after drug holiday. In the same periods, Conners' Parent Rating Scale-Short Form (CPRS:S) and Child Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) to be filled by parents, and Conners' Teacher Rating Scale (CTRS:S) to be filled by the teacher were given.

When the results of the study were examined, it was observed that 22 of the patients (43%) discontinued the treatment during the follow-up period. In our study, when the groups that continued and did not continue to treatment were compared, no statistically significant difference was found in terms of socio-demographic data ($p > 0.05$), only the number of siblings was significantly higher in the non-treatment group ($p = 0.045$). There was no significant difference in the severity of the disease between the groups who continued and who did not. When the subjects were evaluated with CGI, it was found that

the patients received a statistically significant lower score after treatment than the pre-treatment ($p < 0.001$), and there was a significant increase in scores after the drug holiday ($p < 0.001$). When the CPRS subscale scores of the subjects participated in our study were examined, it was observed that there was a significant decrease in the DE subscale after treatment compared to the pre-treatment ($p < 0.001$). When the CTRS subscale scores of the subjects participated in our study were examined, it was observed that DE and DS subscale scores decreased after the treatment compared to the pre-treatment (p values respectively: 0.014, 0.012). When the Stroop test data applied to the subjects participated in our study were examined, it was found that the duration of completion was shortened in completion of 5 sections of the Stroop test after the treatment compared to the before treatment. After treatment, it was found that they made fewer errors and less correction in Stroop 5 than before treatment ($p = 0.005$, $p = 0.007$). After the drug holiday, it was observed that they made more errors in Stroop 5 than the after treatment ($p = 0.037$). When the CSHQ subscale scores completed by the parents of participants were examined, it was found that there was a significant improvement in the parasomnias subscale after the treatment compared to the before treatment ($p = 0.026$).

When examining the results of our study in general; it has been observed that ADHD treatment leads to improvement in executive dysfunctions and sleep problems. On the other hand, it was determined that the drug holiday given during the summer holiday impaired the executive functions and had no effect on sleep problems. As a result, it would be appropriate for the clinician to decide on a drug holiday by considering the individual profit-loss balance.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen gruplar arası sosyo-demografik verilerin karşılaştırılması

Tablo 4.2. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen grupların hastalık şiddeti, Conners Ebeveyn ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri, DEHB alt tipi ve komorbidite açısından karşılaştırılması

Tablo 4.3. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen grupların Stroop testi-TBAG Formu performanslarının karşılaştırılması

Tablo 4.4. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen grupların Uyku Alışkanlıkları Anketi alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 4.5. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra değerlendirilen hastalık şiddetlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.6. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 4.7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası uygulanan Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

Tablo 4.8. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan Stroop testi-TBAG Formu performanslarının karşılaştırılması

Tablo 4.9. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan Uyku Alışkanlıkları Anketi alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmanın akış şeması



KISALTMALAR

- AACAP:** American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
ABRS: Conners' Abbreviated Rating Scale
ADHD: Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder
ANAM: Otomatik Nöropsikolojik Değerlendirme Ölçeği
BAP: British Association of Psychopharmacology
BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BGT: Bender Gestalt Görsel-Motor Algı Testi
BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function
CADDRA: Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance
CANTAB: Cambridge Otomatik Nöropsikolojik Test Bataryası
CEDÖ: Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği
CGI: Clinical Global Impression Scale
CÖDÖ: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği
CNV: Kopya Sayısı Varyantı
CNTB: Bilgisayar Destekli Nöropsikolojik Test Bataryası
COMT: Katekol-O-Metil Transferaz
CPRS:S: Conners' Parent Rating Scale-Short Form
CSHQ: Child Sleep Habits Questionnaire
CTRS:S: Conners' Teacher Rating Scale- Short Form
ÇAD: Çeyrekler arası değer
ÇDŞG-ŞY-T: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu
ÇUAA: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi
ÇYBT: Çizgi Yönünü Belirleme Testi
DA: Dopamin
DAT 1: Dopamin Taşıyıcı Geni 1
DB: Davranım Bozukluğu
DE: Dikkat Eksikliği

DEHB: Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite Bozukluğu

DGKJP: Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DRD 1, 2, 3, 4, 5: Dopamin reseptör geni 1, 2, 3, 4, 5

DS: Davranım Sorunları

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromyografi

EOG: Elektrookulografi

ESCAP: European Society of Child and Adolescent Psychiatry

FDA: Food and Drug Administration

fMRI: Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme

GAB: Görsel Anlık Bellek Uzamı

GİSD-B: Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B formu

GWAS: Genom-Wide Assosiation Study

HA: Hiperaktivite

HBS: Huzursuz Bacak Sendromu

ICD: International Classification of Diseases

IOWA: Inattention/Overactivity with Aggression

IQ: Intelligence quotient

İT: İşaretleme Testi

KGİÖ: Klinik Global İzlenim Ölçeği

KOKGB: Karşıt Olma/ Karşı Gelme Bozukluğu

K-SADS-PL: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie- Lifetime Version

MAO-A: Monoamino Oksidaz A

MAO-B: Monoamino Oksidaz B

miRNA: mikro RNA

MTA: Multimodal Treatment Study of Children with ADHD

MT: Mangina Test

NET: Norepinefrin taşıyıcı geni

NE: Norepinefrin

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

OSB: Otistik Spektrum Bozukluğu

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

REM: Rapid Eye Movement

RSPM: Raven Standard Progressive Matrices

SDÖT: Sayı Dizileri Öğrenme Testi

SIGN: Scottish Intercollegiate Guideline Network

SNAP-25: Sinaptosomal ilişkili protein 25 geni

SNAP-IV: Swanson, Nolan ve Pelham-IV

SPECT: Tek Foton Emisyon Tomografisi

TCA: Trisiklik Antidepresan

YİYDDE: Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteri

1. GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), kişinin gelişim düzeyine uygun olmayan, toplum, okul veya işle ilgili işlevleri doğrudan olumsuz etkileyen dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1). Son yıllarda DEHB prevalansına ilişkin yapılan iki meta-analiz çalışmasında, DEHB'nin dünya genelinde %5.29 ve %5.9-7.1 oranında görüldüğü bildirilmiştir (2,3). DEHB etiyojisi henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da eldeki mevcut kanıtlara bakıldığında, genetik geçişin kuvvetli olduğu ve DEHB'nin nörobiyolojik temelli bir bozukluk olduğu kabul edilmiştir. DEHB tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar ve psikososyal müdahaleler yaygın olarak kullanılmakla birlikte ilaç tedavilerinin psikoterapilere göre belirgin üstünlüğü gösterilmiştir. DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat ve atomoksetin çoğu tedavi kılavuzunda ilk seçenek tedaviler arasındadır.

Yürütücü işlevler; tepki kitleme, planlama, organizasyon, soyutlama, çalışma belleği, dikkati bir yönden başka bir yöne çevirebilme, sözel akıcılık, duyguların düzenlenmesi, daha önceden kazanılmış bilgi ve becerilerin uygun ortamda amaca uygun kullanabilme yetilerini kapsamaktadır (4). Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde çok çeşitli alan ve bu alanları değerlendiren çok sayıda nöropsikolojik test bulunmaktadır. DEHB'li olgularda yürütücü işlev bozukluğu olduğunu ve yürütücü işlev bozukluğunun ergenlik ve erişkinlik dönemine kadar devam edebildiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (5). DEHB'li bireylerde görülen yürütücü işlev bozukluklarının DEHB kliniği ile paralellik gösterdiği de bilinmektedir (6). Literatür incelendiğinde DEHB tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan metilfenidat ve atomoksetinin yürütücü işlevler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonucunda her iki tedavinin de çalışma belleği, tepki kitleme, görsel bellek ve seçici dikkat gibi yürütücü işlevler üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (7-9).

Uyku, farkındalığın ve çevresel uyaranlara yanıtın azaldığı, kolaylıkla geri dönebilen ve yaşamın temel öğeleri arasında yer alan periyodik bir süreçtir. Normal gelişim gösteren çocuklarda uyku problemleri sıklıkla bildirilir. Kesitsel epidemiyolojik bir çalışmada, okul çağı çocuklarında %25-45 oranında uyku problemleri rapor edilmiştir

(10). Süre ya da kalite olarak yetersiz uyumanın; bellek, öğrenme, dikkat, davranış ve duygu regülasyonu üzerine olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda uyku bozukluklarının tanınması ve müdahale edilmesi önem arz etmektedir (11). Literatüre bakıldığında DEHB ile uyku problemleri arasındaki ilişkinin yeni bir bilgi olmadığı görülmektedir. DEHB’li olguların uyku özellikleri incelendiğinde, klinik örneklemde DEHB’li çocuk ve ergenlerde uyku problemlerinin %25-55 oranında, uykuya geçmenin %56 ve uykuyu sürdürme güçlüklerinin %39 oranında görüldüğü bildirilmiştir (12). DEHB tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olan psikostimülanlar ve atomoksetinin, uyku üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. DEHB tedavisinde metilfenidat kullanımının uyku problemlerine yol açtığını bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte metilfenidatın uyku üzerine etkisi net değildir (13).

DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların kullanımına bir süreliğine ara verilmesine ‘ilaç tatili’ adı verilmektedir. DEHB tedavisi yönetiminde ilaç tatilinin riskleri ve faydaları, dolayısıyla önerilip önerilmemesi gerektiği tartışmalıdır. Çeşitli tedavi kılavuzlarında ilaç tatili hakkında farklı görüşler bildirilmiştir. Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP))’nde ilaç tedavisinin büyüme hızını etkilediği düşünülen olgularda, hafta sonları veya yaz ayları boyunca semptomların geri dönmesi işlevsellikte belirgin bir bozulmaya sebep olmuyorsa, ilaç tatili verilebileceği önerilmiştir (14). Ayrıca bu kılavuzda DEHB remisyonunun değerlendirilmesinde de ilaç tatiline yer verilmiştir (14). Kanada Dikkat Eksikliği Bozukluğu Fikir Birliği (Canadian Attention Deficit Disorder Resource Alliance (CADDRA)) 2018’de, DEHB’nin sosyal işlevsellik, duygu regülasyonu, riskli, dürtüsel davranışlar gibi bireyin birçok işlevsellik alanını etkileyen bir bozukluk olduğu; bu nedenle bireylerin çoğunluğu için, yaşlarına bakılmaksızın, genel yaşam kalitesini arttırmak için, ilacın etki süresinin genellikle sınıf/iş ortamının ötesinde akşam, hafta sonu ve tatil günlerine kadar uzanması gerektiği belirtilmiştir. Buna rağmen yan etkilerden dolayı ilaçsız bir dönem (“ilaç tatili”) veya daha düşük bir doz gerekiyorsa, işlevselliği üzerindeki etkiyi en aza indirmek için tatil dönemlerinde, yani yaz tatillerinde veya uzun hafta sonlarında ilaç tatili verilebileceği de bildirilmiştir (15). İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical

Excellence (NICE)) 2018’de, ilaç tatilinin etkileri ile ilgili bir bölüme yer verilmiştir. Bu bölümde Martin ve arkadaşlarının yaptığı çift-kör randomize kontrollü bir çalışma ele alınmıştır. Bu çalışmada haftada yedi gün metilfenidat alan DEHB’li bir grup ile metilfenidat tedavisine hafta sonu plasebo ile ara veren DEHB’li grubu 4 hafta boyunca izlemişlerdir. Her iki grup da ebeveyn ve öğretmenleri tarafından doldurulan ölçeklerle etkinlik ve yan etki açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, etkinlik açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, hafta sonları metilfenidatın atlanması insomnia şiddetinin daha düşük olması ve daha az iştah kaybı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (16). Ancak komite; bu çalışmada belirtilen ilaç tatillerinin DEHB belirtileri üzerindeki etkisinin, spesifik bir etki olmayacağı ve düşük kanıt düzeyinde olduğu, ayrıca ilaç tatillerinin yan etkileri azaltılabileceği konusunda fikir birliğine varmıştır. Sonuç olarak NICE 2018’de, bir hastanın kısa bir ilaç kesilme denemesinden fayda görüp görmeyeceği konusunda hasta spesifik olarak, bir klinisyenin karar vermesi gerektiği önerilmiştir. Aynı zamanda diğer kılavuzlarla benzer şekilde, kilo kaybı klinik bir endişe oluşturuyorsa veya çocuğun veya gencin boyu zamanla, ilaçlardan önemli ölçüde etkilenirse, büyümeyi yakalamaya izin vermek için okul tatillerinde tedaviye planlı bir mola verilmesi önerilmiştir (17).

DEHB tedavisinde metilfenidatın yürütücü işlevler ve uyku sorunları üzerine etkisini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte bu konudaki bulgular tutarsızdır. İlaç tatilinin DEHB semptomatolojisi ve ilaç yan etkileri üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur ancak DEHB’li olgularda sıklıkla görülen yürütücü işlev bozuklukları ve uyku problemleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, metilfenidatın yürütücü işlevler ve uyku problemleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca yaz tatilinde ilaç tatili verilmesinin DEHB belirtileri, yürütücü işlevler ve uyku problemleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), kişinin gelişim düzeyine uygun olmayan, toplum, okul veya işle ilgili işlevleri doğrudan olumsuz etkileyen dikkatsizlik, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur (1). DEHB belirtileri yaklaşık 3 yaşında başlamış olsa da genellikle ilkökul döneminde DEHB tanısı konulmaktadır. Hiperaktivite belirtisinin yaşla birlikte azalabileceği ancak dikkat sorunlarının ergenlik ve yetişkinlik döneminde de devam edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (5). DEHB’de bilişsel süreçler, duygu ve davranış düzenleme, kişilerarası ilişkiler gibi alanlarda problemler gözlenmektedir. Bu problemler de kişinin öğrenmesini, akademik başarısını, aile içi ilişkilerini, okul ortamında arkadaş ilişkilerini, ruhsal açıdan iyilik halini, dolayısıyla yaşam kalitesi ve işlevselliğini olumsuz yönde etkilemektedir.

DEHB’nin Tarihçesi ve Tanı Kriterleri

Günümüzde DEHB, bu yüzyılın hastalığı olarak kabul edilmekte ve olduğundan fazla tanı konulduğuyla (over-diagnosis) ilgili eleştiri almaktadır. Ancak tarihe ve tıbbi literatüre bakıldığında, farklı tanım ve adlandırmalarla da olsa uzun yıllardır günlük yaşamda DEHB’nin var olduğu anlaşılmaktadır. DEHB ile ilgili ilk olarak Hipokrat, M.Ö. 473 yılında “duyusal deneyimlere hızlı tepki veren, sabırsız, kararsız ve azimli olmayan bireyler”i tanımlamıştır. 1770 yılında Alman doktor Melchior Adam Weikard, yazdığı bir kitabında dikkat eksikliği ve dikkat eksikliği olan çocukların özelliklerinden bahsetmiş, bu durumun tedavisinde soğuk banyo, ata binme, jimnastik ve karanlıkta yalnız bırakma gibi yöntemlerin uygulanabileceğini belirtmiştir (18). 1798 yılında İskoçyalı hekim Crichton, ‘Dikkat ve Hastalıkları Üzerine’ bir kitap bölümü yayınlamış ve bu bölümde bahsettiği özelliklerin günümüzdeki DEHB tanımıyla çok benzer olduğu gösterilmiştir (19).

Heinrich Hoffmann, 1845 yılında "Struwelpeter" adlı çocuk kitabında ‘Fidgety Phil’ karakteriyle DEHB’nin temel belirtilerini gösteren hareketli bir çocuğu; ‘Johnny Look-in-the-air’ isimli öyküsüyle de dikkat eksikliği önde gelen, unutkanlık, eşya kaybetme, dalgınlık belirtileri gösteren bir çocuğu çizimler eşliğinde tasvir etmiştir (19).

DEHB, 1848’de Charles West tarafından ‘gergin çocuk’ olarak, 1859 yılında Heinrich Neumann tarafından ‘hipermetamorfosis’ olarak, 1885’te Fransız doktor Desire-Magloire Bourneville tarafından ‘mental instabilite’ olarak, Thomas Clifford Albutt tarafından ‘instabil sinir sistemi’ olarak ve 1899’da Thomas Smith Clouston tarafından ‘basit hipereksitabilite’ olarak tanımlanmıştır.

1902’de İngiliz Pediatrist George Frederic Still, Royal College of Physician of London’da dikkatsizliği olan, kurallara karşı gelen, dürtüsel, hareketli ve aşırı saldırganlığı olan çocuklarla ilgili üç ders verdi ve bu tablonun “Ahlaki Kontrolde Yetersizlik” (“Defect of Moral Control”) kavramıyla açıklanabileceğini ileri sürdü. Aynı yıl The Lancet dergisinde 20 olgudan oluşan bir derleme yayınladı ve bu klinik özelliklerin genel zihinsel yetersizlik ve fiziksel hastalık olmadan da görülebileceğini ancak bu çocukların bazılarında erken infantil dönemde şiddetli beyin hasarı görüldüğünü ve organik nedenlerinin olabileceğini belirtmiştir (20). 1917-1928 yılları arasında ortaya çıkan influenza pandemisi ve ardından meydana gelen Letarjik Ensefalit epidemisi sonrası çocuklarda aşırı hareketlilik, dikkatsizlik ve duygusal değişkenlik gibi DEHB belirtileri gözlenmeye başlamıştır.

1932’de Alman Doktorlar Franz Kramer ve Hans Pollnow aşırı hareketli, yönergeleri uygulayamayan, dikkati kolayca çelinen çocuklar için hastalığı “Çocukluk Çağı Hiperkinetik Hastalığı” olarak tanımlamıştır ve buna “Kramer-Pollnow Sendromu” adını vermişlerdir.

1937’de Charles Bradley, bir uyarıcı olan benzedrinin dikkat eksikliği ve hiperaktivite tedavisinde etkili olduğunu keşfetmiştir. Ancak bulguların dönemin ileri gelen dergilerinde yayınlamasına rağmen DEHB’nin biyolojik kökeni olmadığına ve psikolojik müdahaleler gerektirdiğine dair inançlar bu keşfin yaklaşık 25 yıl dikkate alınmamasına neden olmuştur (19). 1947 yılında Strauss ve Lehtinen, organik nedene bağlı hiperaktivite, dürtüsellik, algılama güçlüğü gibi belirtilerin görüldüğü tabloyu “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” olarak tanımlamışlardır. 1960’lı yıllarda DEHB belirtileri gösteren her çocukta bir beyin hasarı olmadığı, bu nedenle klinik tablonun bir beyin disfonksiyonu tanımıyla açıklanabileceği ileri sürülmüştür. 1966’da Clements hiperaktivite, dürtüsellik, öğrenme güçlüğü gibi belirtileri olan bu durumu “Minimal

Beyin Disfonksiyonu” olarak tanımlamıştır. Daha sonra bu çocukların heterojen bir grup oldukları ve semptomların sınıflandırılması gerektiği belirtilmiştir. 1965’te “Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-9 (International Classification of Diseases, ICD-9)”da “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Bozukluğu” olarak ve 1968’de “Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı-II (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-II)”de “Çocukluk Çağının Hiperkinetik Reaksiyonu” olarak yer almıştır. Her iki sınıflandırma sisteminde de hiperaktivite belirtisinin üzerinde durulmuştur (21).

DSM-III’te ilk kez “dikkat eksikliği” tanımı kullanılmış ve “Dikkat Eksikliği Bozukluğu” olarak yer almıştır. “Hiperaktivite ile birlikte olan” ve “Hiperaktivite ile birlikte olmayan” şeklinde iki alt grup tanımlanmıştır (22). DSM-III-R’de “Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu” olarak adlandırılmıştır. Dikkat Eksikliği Bozukluğu-hiperaktivite ile birlikte olmayan alt tipi kaldırılmış, tanı için 14 belirtiden 8 belirtinin karşılanması şartı getirilmiştir (23).

DSM-IV ile birlikte DEHB “Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar” üst başlığında “Yıkıcı Davranış Bozuklukları” başlığı altına alınmış ve kombine tip, dikkat eksikliği baskın tip ve hiperaktivite-dürtüsellik baskın tip olarak üç alt tipe ayrılmıştır. Bu başlık altında DEHB ile birlikteliği sık olan Davranım Bozukluğu (DB) ve Karşıt Olma/ Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) da yer almıştır. DEHB’nin başlangıç yaşı, belirtilerin süresi ve işlevselliğe etkisi ile ilgili tanımlamalar yapılmıştır (24). DSM-IV-TR’de aynı başlık ve alt başlık altında yer almıştır (25).

DEHB 1992’de “Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması-10 (International Classification of Diseases, ICD-10)”da “Hiperkinetik Bozukluklar” başlığı altında “Aktivite ve Dikkat Bozukluğu” olarak yer almıştır. ICD-10’da belirtilerin 5 yaşından önce başlaması gerektiği, birçok işlevsellik alanında dikkat problemlerinin olduğu ve hiperaktivitenin görüldüğü belirtilmiştir. Bozukluk DB ile birlikte görülüyorsa “Hiperkinetik Davranım Bozukluğu” olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca olgularda bilişsel sorunların, motor ve dil gelişiminde gecikmelerin sık olabileceği de belirtilmiştir.

DSM-5’te “Nörogelişimsel Hastalıklar” başlığı altına alınmış ve DEHB’nin yaşam boyu süren bir hastalık olduğu vurgusu yapılmıştır. Dolayısıyla DEHB’nin yaşam boyu değerlendirilebilmesi için yetişkinlere özgü örneklerle yer verilmiş, 17 yaş ve üzeri olgularda dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik alanlarında 5 ölçütün karşılanması yeterli görülmüştür. Olguların belirti başlangıç yaşı 7’den 12’ye çekilmiştir. DEHB alt tip kavramı görünüm olarak değiştirilmiştir. Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) tanısı alan olguların DEHB eş tanısı alabileceği belirtilmiştir (1).

DEHB DSM-5 Tanı Kriterleri:

A. Aşağıdakilerden (1) veya (2) ile belirlenen işlevselliği ya da gelişimi bozan sürekli dikkatsizlik ve/veya aşırı hareketlilik- dürtüsellik davranış örüntüsü:

1) Dikkatsizlik: Aşağıdaki dikkatsizlik belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) gelişimsel düzeyle uyumsuz derecede en az 6 ay sürmüştür ve toplumsal ve eğitsel/mesleki etkinlikleri doğrudan olumsuz etkiler:

Not: Belirtiler sadece karşı gelme davranışları, karşı olma, düşmanlık ya da görevleri/yönergeleri anlayamamadan kaynaklanmamaktadır. Geç yaştaki ergenler ve erişkinler için en az beş belirti gereklidir.

a. Çoğu zaman dikkati ayrıntılara veremez ya da okul çalışmalarında, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar (örn: ayrıntıları gözden geçirir ya da atlar, yaptığı iş hatalıdır).

b. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmekte zorluk yaşar (örn: ders dinlerken, konuşma ya da uzun bir okuma sırasında odaklanmasını sürdürmekte güçlük çeker).

c. Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür (örn: bir dikkat dağıtıcı uyaran olmasa bile aklı başka bir yerde gibi görünür).

d. Çoğu zaman yönergeleri izleyemez ve okulda verilen görevleri, sıradan günlük işleri ya da iş yerindeki görevleri tamamlayamaz (örn: göreve başlar ama hızla odağını kaybeder ve işini erteler).

e. Üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemede çoğu zaman zorluk çeker (örn: sıralı görevleri yönetmekte ve eşyalarını ya da malzemeleri düzenli tutmakta zorluk yaşar; dağınık düzensiz çalışır; zaman yönetimi kötüdür; zaman sınırlamalarına uyamaz).

f. Sürekli zihinsel çaba gerektiren görevlerden çoğu zaman kaçınır, bunları sevmez ya da bu tür işlere girmek istemez (örn: okulda verilen görevler ya da ödevler; geç ergenlik ve erişkinler için rapor hazırlamak, form doldurmak, uzun yazıları gözden geçirmek).

g. Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri çoğu zaman kaybeder.

(örn: okul malzemeleri, kalemler, kitaplar, araç gereçler, cüzdanlar, anahtarlar, evraklar, gözlükler, cep telefonları).

h. Dikkati dış uyaranlarla çoğu zaman kolaylıkla dağılır (geç ergenliktekiler ve erişkinler için ilgisiz düşünceleri içerebilir).

i. Günlük etkinliklerde çoğu zaman unuttandır (örn: sıradan günlük işleri yapma, getir götür işlerini yapma; geç ergenliktekiler ve erişkinler için telefonla aramalara geri dönme, faturaları ödeme, randevulara uyma).

2) Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik: Aşağıdaki belirtilerden altısı (ya da daha fazlası) gelişimsel düzeyle uyumsuz derecede olarak en az altı ay sürmüştür ve toplumsal ve eğitsel/ mesleki etkinlikleri doğrudan olumsuz etkiler.

Not: Belirtiler sadece karşı gelme davranışları, karşı olma, düşmanlık, ya da görevleri/ yönergeleri anlayamadan kaynaklanmamaktadır. Geç ergenliktekiler ve erişkinler için en az beş belirti gereklidir.

a. Çoğu zaman kıpır kıpırdır, ellerini ve ayaklarını vurur ya da oturduğu yerde kıvrılır.

b. Oturması beklenen durumlarda çoğu zaman oturduğu yerden kalkar (örn: sınıfta, ofiste, ya da iş yerinde ya da yerinde durması gereken diğer durumlarda yerinden kalkar).

c. Çoğu zaman uygun olmayan durumlarda ortalıkta koşuşturur veya tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları olması yeterlidir).

d. Oyun oynamak ya da zaman geçirme etkinliklerine sessiz biçimde katılmakta çoğu zaman zorluk çeker.

e. Çoğu zaman hareket halindedir ya da motor takmış gibi davranır (örn: restoranlar, toplantılar gibi yerlerde uzun bir süre sessiz sakin duramaz ya da böyle durmaktan rahatsız olur; başkalarının yerinde duramayan ya da izlemekte güçlük çekilen kişiler olarak tanımlanırlar).

f. Çoğu zaman çok konuşur.

g. Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevap verir (örn: insanların sözlerini tamamlar ya da konuşma sırasında sırasını bekleyemez).

h. Çoğu zaman sırasını bekleme gücü vardır (örn: kuyrukta beklerken).

i. Çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da araya girer (örn: başkalarının

konuşmalarına, oyunlarına, ya da etkinliklerine burnunu sokar; sormadan ya da izin almadan başka insanların eşyalarını kullanmaya başlayabilir; ergen ve erişkinler başkalarının işine karışır ya da yönetmek ister).

B. Aşırı dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtilerinin birçoğu 12 yaşından önce görülür.

C. Dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik-dürtüsellik belirtilerinin birçoğu iki ya da daha fazla ortamda (örn: evde, okulda ya da işte; arkadaşlarla ya da akrabalarla; diğer etkinliklerde) kendini gösterir.

D. Bu belirtilerin toplumsal, okulla ya da işle ilgili işlevselliği bozduğuna ya da işlevselliğin niteliğini düşürdüğüne ilişkin açık kanıtlar vardır.

E. Bu belirtiler yalnızca şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir ruhsal bozuklukla (örn: duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, çözülme bozukluğu, kişilik bozukluğu, madde esikliği ya da yoksunluğu) daha iyi açıklanamaz.

DEHB'nin Epidemiyolojisi

DEHB çocukluk döneminde en sık görülen psikiyatrik bozukluklardan biridir (26). DEHB sıklığına ilişkin yapılan pek çok çalışmada birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiş ve çocuk ve ergenlerde DEHB oranının %3-13 arasında olduğu bildirilmiştir. 2007 yılında geniş örneklemlili bir meta-analiz çalışmasında, DEHB'nin tüm dünya genelindeki prevalansının %5.29 olduğu belirtilmiştir (3). Bu meta-analizden yaklaşık 5 yıl sonra yayınlanan başka bir meta-analiz çalışmasında DEHB prevalansının %5.9-7.1 olduğu bildirilmiştir (2). Çalışma sonuçları arasındaki farkın metodolojik farklılıklardan kaynaklandığı öne sürülmektedir.

DEHB tanısı alan olgularda erkek:kız oranı örnekleme göre 3:1 ile 9:1 arasında değişmektedir (27). 2007 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında DEHB'nin erkek

çocuklarda kız çocuklara göre 2.45 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (3). Toplum örneklemine bakıldığında, kliniğe başvuranlara göre kızlarda DEHB sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durum kızların tanı ve tedavi için daha az başvuruda bulunmaları ve erkeklere göre daha az davranış problemleri sergilemelerinden kaynaklanmış olabilir (28).

DEHB genellikle okul öncesi dönemde başlar. Olguların yarısından fazlasında 7 yaş öncesi, %93'ünde 12 yaş öncesi, %98'inde ise 16 yaş öncesi başlamaktadır (29). Okul çağı çocuklarında yaygınlık %2.4 ile %16.1 arasında değişirken ergenlerde yapılan çalışmalarda yaygınlık %2.2 ile %9.9 arasında değiştiği gösterilmiştir (30).

DEHB'nin erişkin dönemde dünya genelindeki prevalansının %4.4 olduğu ileri sürülmektedir (31). Yapılan izlem çalışmalarından birinde çocukluk döneminde DEHB tanısı alan olgularda, kısmi remisyonda olan olgular da dahil edildiğinde, tanının %65 oranında devam ettiği bildirilmiştir (32). Erişkin dönemde DEHB tanısını tam olarak karşılamayan olgularda bile çok sayıda psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği gözlenmiştir (28).

Yapılan çalışmalarda DEHB alt tipleri arasında en sık dikkat eksikliği baskın tipin görüldüğü, bunu bileşik tip ve hiperaktivite/dürtüsellik baskın tipin takip ettiği bildirilmiştir (30).

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise DEHB prevalansı %12.7 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada DEHB olgularının % 69.8'inin bileşik tip, % 28.3'ünün dikkat eksikliği baskın tip ve % 1.9'unun hiperaktivite-dürtüsellik baskın tip olduğu ve erkek/ kız oranının 2.8 olduğu bildirilmiştir (33).

DEHB'nin Etiyolojisi

Bugüne kadar yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen DEHB etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Sadece dikkat eksikliği belirtileri olan olguların yanında şiddetli davranım problemleri olan olguların da bulunduğu heterojen bir DEHB kliniğinin, bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir (5). Eldeki mevcut kanıtlara bakıldığında genetik geçişin kuvvetli olduğu ve DEHB'nin nörobiyolojik temelli bir bozukluk olduğu kabul edilmiştir. Bunun yanında çevresel ve psikososyal faktörlerden de etkilendiği düşünülmektedir.

Genetik Faktörler

DEHB etiyolojisine yönelik yapılan araştırmalar davranışsal genetik çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalarını kapsamaktadır. Davranışsal genetik çalışmaları; aile, ikiz ve evlat edinme çalışmalarından oluşmaktadır. Moleküler genetik çalışmaları aday gen çalışmaları ve genom çapı çalışmaları olarak; genom çapı çalışmaları ise bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları olarak ikiye ayrılmaktadır.

Aile çalışmaları incelendiğinde, normal popülasyonda DEHB görülme sıklığı %5-10 arasındayken ailede DEHB öyküsü mevcut olduğunda bu oranın kardeşlerde %50, kuzenlerde %25 olduğu bildirilmiştir (34). DEHB tanılı çocukların ebeveynlerinde ve kardeşlerinde DEHB riskinin genel popülasyona göre 2-8 kat arttığı belirtilmektedir(35). Çocukluk çağında tanı alan DEHB'li ebeveynlerin çocuklarında %57 oranında DEHB tanısı karşılandığı belirtilmiştir (36). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, annede DEHB varlığının, babada DEHB varlığına göre çocuklardaki DEHB tanısıyla daha güçlü ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca annedeki psikopatolojinin kız çocukları, erkek çocuklara göre daha fazla etkilediği bildirilmiştir (37).

DEHB ile ilgili ikiz çalışmaları incelendiğinde, DEHB için tek yumurta ikizlerinde konkordans %59-92 iken, çift yumurta ikizlerinde %29-42 olduğu belirtilmiştir (38). 20 ikiz çalışmasının incelendiği bir meta-analiz çalışmasında kalıtlabilirlik oranının %76 olduğu ve DEHB'nin en yüksek kalıtlabilirlik oranına sahip psikiyatrik bozukluk olduğu bildirilmiştir (39).

Evlat edinme çalışmaları, sadece çevresel faktörlerin hastalık riski üzerindeki etkisini araştıran çalışmalardır. Evlat edinilen DEHB tanılı çocukları evlat edinen ebeveynlerde DEHB oranı %6 iken, DEHB tanılı çocukların biyolojik ebeveynlerinde %18 oranında gözlenmiştir (40).

Literatürdeki aday gen çalışmalarına bakıldığında, en çok araştırılan genlerin DRD4 (D4 dopamin reseptör geni) ve DAT1 genleri olduğunu; bununla birlikte DRD1, DRD2, DRD3, DRD5, COMT, MAO-A, MAO-B ve tirozin hidroksilaz genleri ile de anlamlı ilişki olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (41). DRD4 geni 7 tekrar allelinin DEHB riskini arttırdığı, tahmini risk oranının 1,34 olduğu ve orta derecede etki boyutu olduğu bildirilmiştir (42). Ayrıca dopaminerjik sistem genlerinin yanı sıra serotonerjik

sistem (HTR1B, HTR2A, HTR2C, TPH1, TPH2, DDC); noradrenerjik sistem (NET1/SLC6A2, ADRA2A, ADRA2C); kolinerjik sistem (CHRNA4); glutaminerjik sistem (GRIN2A, GRM7) ve nöronal plastisite (SNAP-25, BDNF) genleri ile DEHB arasında ilişki olduğunu gösteren aday gen çalışmaları mevcuttur (41).

Şimdiye kadar yapılan bağlantı çalışmalarında DEHB ilişkilendirilen tek bir gen bölgesi saptanmamış olup 100'den fazla gen bölgesi bildirilmiştir. 6q12, 16p13, 17p11, 4q13.1, 15q15, 7p13, 4q13.2, 5q33.3 ve 11q22 bu gen bölgesi örneklerindendir (41). Genom Çapı İlişkilendirme Çalışmaları ("Genome Wide Association Studies"-GWAS), aynı anda çok sayıdan oluşan örneklemeleri kullanarak 1 milyon tek nükleotid polimorfizmini (single nucleotide polymorphism, SNP) ve kopya sayısı farklılıklarını (copy number variants, CNV) inceler. DEHB ile ilgili yapılan GWAS çalışmalarında herhangi bir SNP ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bazı çalışmalarda CDH13, GFOD 1, FBXO33 ve SLC9A9 genleriyle ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. DEHB'de CNV'lerin incelendiği çalışmalarda, otizm ve şizofreni gibi diğer nörogelişimsel hastalıklarda gözlenen CNV lokuslarıyla benzer bölgelerde görüldüğü bildirilmiştir. DEHB olgularında PARK2 geninde CNV sıklığının ve 15q13.3 duplikasyonunun anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (5).

Çevresel Faktörler

Literatürdeki çalışmalar çevresel faktörlerin DEHB üzerine etkisinin % 10-40 aralığında değişebileceğini bildirmektedir (43). Pek çok prenatal, perinatal ve postnatal risk faktörleri DEHB ile ilişkili bulunmuştur. Prenatal dönemde ileri ve genç anne yaşı, gebelikte sigara, alkol, madde, poliklorinat bifenil ve heksaklorobenzen gibi toksik maddeler ve enfeksiyona maruziyet, gebelikte düşük folik asit düzeyi, maternal stres ve kaygı DEHB ile ilişkilendirilmiş risk faktörleridir (44,45). Düşük doğum ağırlığı, neonatal ve doğum komplikasyonları, anne depresyonu, erken duygusal yoksunluklar ve ihmal DEHB ile ilişkisi saptanan diğer risk faktörleridir. Özellikle erken dönemde duygusal ihmale maruz kalmanın, kortikal gelişimi bozduğu, dikkatle ilgili anormal işlev ve nöroanatomik değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Duygusal yoksunluğun kortikal kalınlıkta azalma, özellikle inferior pariyetal korteks, precuneus ve superior temporal kortekste incelmeye yol açtığı bulunmuştur. Bu durumun kurumda kalan ve duygusal

olarak ihmal edilen çocuklardaki DEHB belirtilerini açıklayabileceği düşünülmektedir (46). Diyetin, özellikle şeker tüketiminin DEHB belirtileri üzerine etkisini araştıran sistematik çalışmalar, DEHB ile diyet arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (47,48).

Nörogörüntüleme Çalışmaları

Son yıllarda DEHB etiyolojisine yönelik çok sayıda yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışması yapılmaktadır. Ancak halen DEHB'ye spesifik net bir bulgu saptanmamıştır.

DEHB'li olgularda yapılan yapısal görüntüleme çalışmalarında, DEHB'li çocuk ve yetişkinlerde toplam beyin hacmi ve toplam gri cevher hacminin kontrollere kıyasla %3-5 oranında azaldığı gösterilmiştir (49–51). Bu hacim kaybının sadece kortikal yapılarda değil, korpus kallozum, serebellum, ve striatal yapıların da kontrol grubuna göre daha düşük hacimde olduğu gösterilmiştir. Hoogman ve arkadaşlarının 2017'de yayınladıkları bir çalışmada, DEHB için en tutarlı rapor edilen bulguların toplam gri cevher hacminde azalma ve bazal gangliyonların ve serebellar hacimde azalma olduğu bildirilmiştir (52). Uzunlamasına yapılan çalışmalar gri cevher hacmindeki azalmanın, özellikle striatumda yaş ile birlikte azaldığını ileri sürmüştür (49). Bu bulgular da DEHB'deki yapısal beyin değişikliklerinin gelişimsel bir bozukluk değil, gelişimsel bir gecikme olduğunu düşündürmektedir. Bazı DEHB belirtilerinin yaşla birlikte azalması da bu hipotezi destekler niteliktedir. DEHB'de görülen bu kortikal maturasyonel gecikmenin, subkortikal yapılar için de geçerli olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (52).

DEHB etiyolojisiyle ilgili fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarında, görev sırasında DEHB'li olgularda kontrol grubuna göre frontostriatal, frontopariyetotemporal ve frontoserebellar bölgelerde azalmış aktivasyon olduğu gösterilmiştir (53). Bir meta-analiz çalışmasında DEHB'li olgularda bilateral ventral dikkat alanları (inferior frontal korteks, bazal ganglia) ve sağ hemisferde daha baskın olmak üzere fronto-temporo-parietal bölgelerde (dorsolateral prefrontal korteks, bazal ganglia, talamus, anterior singulat korteks, suplementer motor alan) kontrollere göre hipoaktivasyon olduğu gösterilmiştir (54). Ayrıca DEHB'li olgularda metilfenidat tedavisi ile bahsi geçen bölgelerdeki hipoaktivasyonun normale yaklaştığı gösterilmiştir

(55,56). Metilfenidat tedavisi sonlandırıldıktan sonra dahi frontal ve temporal yapılarda hipoaktivasyondaki düzelmenin devam ettiği ileri sürülmüştür (57).

DEHB Patofizyolojisi

DEHB patofizyolojisinden sorumlu tutulan başlıca nörotransmitterler dopamin ve noradrenalin'dir. Dopaminerjik presinaptik nöronlarda D_2 ve D_3 dopamin otoreseptörleri, postsinaptik nöronlarda ise D_1 - D_5 dopamin reseptörleri bulunmaktadır. Noradrenerjik nöronlarda α ve β reseptörleri bulunurken, α_2 reseptörleri otoreseptör özelliği taşımaktadır. Aksiyon potansiyelinin olmadığı dinlenme durumunda dopamin ve noradrenalin tonik olarak salınır. Bu durum postsinaptik nöronlarda uyarının çok az da olsa iletinin devamını sağlamaktadır. Aksiyon potansiyeli oluştuğunda ise daha fazla dopamin ve noradrenalin fazik olarak sinaptik aralığa salınır ve bu uyarımın etkisi sonucunda dikkat, odaklanma, düşünce ve eylemi organize etme gibi yürütücü işlevlere aracılık etmektedir. Salgılanan bu dopamin, dopamin taşıyıcısı (DAT1), norepinefrin ise norepinefrin taşıyıcısı (NET) aracılığıyla presinaptik nörona geri alınarak etkileri sonlandırılmaktadır. DEHB tanılı bireylerde tonik salınımın azaldığı, bu nedenle fazik salınım sırasında ortama gereğinden fazla miktarda dopamin ve noradrenalin salgılandığı ve bunun da dikkatsizlik, yıkıcı davranışlar ve hiperaktivite belirtilerine neden olduğu düşünülmektedir. Stimülanlar, DAT1 ve NET'i bloke ederek tonik dopamin ve noradrenalin salınımını arttırmakta ve böylece fazik salınım sırasında ortama fazla miktarda dopamin ve noradrenalin salınmasını engellemektedir (58–60).

Prefrontal kortekste piramidal nöronlar ventral tegmental alandan dopaminerjik, lokus seruleustan noradrenerjik iletiler almaktadır. Piramidal nöronlarda bulunan D_1 reseptörleri dopaminerjik iletiyle gelen sinyali zayıflatmakta, noradrenerjik ileti ise α_{2A} reseptörleri aracılığıyla gelen sinyali güçlendirmektedir. Prefrontal bölgede, dopaminin uygunsuz nöronal iletileri önleyerek dikkatin çelinmesini engellediği, noradrenalinin ise nöronal bağlantıları artırarak gelen sinyalleri arttırdığı gösterilmiştir. Piramidal nöronlar üzerindeki dopaminerjik ve noradrenerjik ileti dengesizliğinin DEHB belirtilerine yol açtığı düşünülmektedir (58).

Posner ve Peterson'ın nöroanatomik modeline göre ön ve arka olmak üzere iki dikkat sistemi bulunmaktadır. Arka dikkat sistemi yönelimden, ön dikkat sistemi hedefin

saptanması ve amaca yönelik davranışın denetiminden sorumludur. Arka dikkat sistemi, posterior parietal korteks, superior kollikulus ve talamik lateral pulvinar çekirdekten oluşur. Posterior parietal korteks, dikkatin önceki bulunduğu yerden ayrılmasını, superior kollikulus dikkatin hedefe kaydırılmasını ve pulvinar da dikkatin yeni hedefte tutulmasını sağlar. Ön dikkat sistemi ise anterior singulat korteks ile orta hat frontal lob yapılarını kapsar (61,62).

DEHB'nin Klinik Özellikleri ve Değerlendirme

DEHB'de görülen temel belirtiler dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüselliktir. Tanı sistemlerinde iki boyutta incelenmiş ve bu boyutlar dikkat eksikliği ve hiperaktivite/dürtüsellik olarak tanımlanmıştır.

Dikkat, öğrenmek için odaklanabilme becerisidir ve aktif, karmaşık ve çok boyutlu zihinsel bir işlevdir. Dikkat, öğrenme için gerekli olan kısa süreli hafızaya bilgi aktarma işlevini görür. Organizasyon, öncelikleri ayırt etme, odaklanma, uyanıklığı ayarlama, engellenme ile baş etme, kendini ve hareketleri kontrol etme dikkat ile ilişkili durumlardır (63). DEHB'li bireylerde de bu alanlarda problemler gözlenmektedir. Bu problemler klinikte bireyler ve aileleri tarafından ayrıntılara dikkatini verememe, çok fazla dikkatsizlik hatası yapma, başladıkları etkinlikleri (ders, oyun, proje vs.) bitirmekte zorlanma, zorunlu bir etkinliğe (ders, iş vs.) dikkatini verememe, tamamlamak zorunda oldukları görevin üzerinde ciddi olarak düşünülmesi gerekiyorsa yapmaktan kaçındıkları şeklinde bildirilmektedir. Ayrıca dikkatlerinin çabuk dağıldığını, dinlemekte zorlandıklarını, çok unutkan olduklarını, eşyalarına sahip çıkmakta zorlandıklarını belirtmektedirler (6).

Hiperaktivite, sürekli hareket halinde olma veya genellikle ergen ve erişkinlerde görülen oturulması gereken durumlarda içsel huzursuzluk olarak tanımlanmaktadır. Sürekli kıpır kıpır olma, yerinde duramama, motor takılmış gibi hareketli olma, el veya ayaklarıyla oynama, gezinme veya hareket isteği, çarpma, düşme, çok konuşma, sık uyarılma gibi belirtiler DEHB'li olgularda sık görülmektedir (5).

Dürtüsellik, düşünmeden eyleme geçme olarak tanımlanmaktadır. Bu durum DEHB'li olgularda çok aceleci olma, sırasını bekleyememe, isteklerini erteleyememe, düşünmeden konuşma ya da sorulara yanıt verme, sık sık başkalarının sözünü kesme

şeklinde görülür. Bu şekilde sözel ve eylemsel dürtüsellik bireylerin yaşamını olumsuz etkilemektedir. Düşünmeden yüksekten atlayarak kazaya maruz kalan çocuk, sıra bekleyemediği için ya da oyun kurallarına uymadığı için arkadaşları tarafından dışlanan çocuk, trafik kurallarına uymayarak trafik kazasına sebep olan bir erişkin bu duruma örneklerdir (5,6).

DEHB'nin klinik özellikleri göre üç alt tip belirlenmiştir:

1. *Dikkat Eksikliği Baskın Tip*: Bu bireyler dikkat problemleri, unutkanlık, organize olamama şikayetleriyle başvururlar, aşırı hareketlilik görülmez.
2. *Hiperaktivite/Dürtüsellik Baskın Tip*: Aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri önde gelir, dikkat problemleri yoktur.
3. *Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bileşik Tip*: Dikkat problemleri ve aşırı hareketlilik, iki belirti grubu da bulunmaktadır. Kliniğe en sık getirilen gruptur.

DEHB, çocukluk çağıının en sık görülen psikiyatrik bozukluğu olduğu için kliniğe başvuran tüm olgularda DEHB ön tanısı akılda tutulmalı, hiperaktivitenin yaşla azalabileceği ve dikkat problemlerinin devam edebileceği unutulmamalıdır (64).

DEHB tanısı çocuk ve aile ile yapılan psikiyatrik değerlendirme sonucunda klinik olarak konulmaktadır. Değerlendirme sırasında, çocuğun gelişimsel ve tıbbi öyküsü öğrenilmeli, öğretmenlerinden bilgi alınmalı, eşlik eden tanılar değerlendirilmeli, gereken tıbbi veya psikolojik inceleme ve testler yapılmalı, aile işlevselliği değerlendirilmeli, ebeveynin psikiyatrik hastalık öyküsü alınmalıdır. Ebeveyn ile yapılan görüşmede DSM-5 kriterleri sorgulanmalıdır. DEHB tanısı konulabilmesi için dokuz dikkat eksikliği veya dokuz hiperaktivite belirtisinden en az altısının bulunması, bu belirtilerin en az iki ortamda görülmesi (ev, okul, sosyal ortam vs.), kronik seyir göstermesi, 12 yaşından önce başlaması ve işlevselliği bozacak düzeyde olması gerekir (65).

DEHB ön tanısı düşünülen olgularda klinik bir şüphe olmadan rutin olarak EEG istenmez. Epilepsi şüphesi veya geçirilmiş nöbet öyküsü olanlarda EEG veya nöroloji konsültasyonu istenebilir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) veya Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT) gibi ileri tetkikler de kesinlikle DEHB'nin rutin değerlendirilmesinde bulunmaz (14).

Çocuk ve ergenlerde davranışsal değerlendirme sıklıkla ebeveyn ve öğretmenler tarafından doldurulan ölçekler aracılığıyla yapılmaktadır. DEHB tanısı her ne kadar klinik olarak konulsa da bu ölçekler tanı koymada, hastalığın şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtı takip etmede yardımcı olmaktadır. Klinikte sık kullanılan derecelendirme ölçekleri aşağıda sıralanmıştır:

- *Dikkat Eksikliği, Hiperaktivite Bozukluğu ve Yıkıcı Davranım Bozukluğu Belirtilerinin Okul Öncesi Dönem Tarama ve Değerlendirme Ölçeği:*

Okul öncesi dönemde DEHB belirtileri ve yıkıcı davranım sorunlarını taramaya yönelik hazırlanan, ebeveynler tarafından doldurulan, 10 sorudan oluşan bir ölçektir (66).

- *Çocuk ve Ergenlerde Yıkıcı Davranım Bozuklukları için DSM-IV'e dayalı Tarama ve Değerlendirme Ölçeği (Turgay Ölçeği):*

DSM-IV ölçütlerine göre DEHB, KOKGB ve DB belirtilerini taramaya yönelik anne, baba ve öğretmenler tarafından doldurulan likert tipi bir ölçektir. Bu ölçek dikkatsizlik için 9 madde, hiperaktivite/dürtüsellik için 9 madde, karşıt olma-karşı gelme için 8 madde ve davranım bozukluğu belirtileri için 15 madde olmak üzere 41 maddeden oluşmuştur.

- *Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa form (Conners' Parent Rating Scale-Short Form, CPRS-48):*

Çocukların davranışlarının anne ve babalar tarafından değerlendirilmesi için 1978 yılında yayımlanmıştır. Dikkat eksikliği, hiperaktivite, öğrenme ve davranım sorunları, ayrıca psikosomatik sorunlar ve anksiyete ile ilgili maddeler içermektedir. Bu ölçeğin Türkçe geçerliliği 2007 yılında Dereboy ve ark. tarafından yapılmıştır (67,68).

- *Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Kısa Form (Conners' Teacher Rating Scale-Short Form, CTRS-28):* Öğretmenler tarafından doldurulan, öğrencilerin sınıf içi davranışlarını değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen bir ölçektir. 28 madde, 3 alt ölçekten oluşmaktadır (67,68).

- *Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş: Uzun Formu (The Revised Conners' Parent Rating Scale, CPRS-R):*

Ebeveynler tarafından DEHB belirtileri yanında, çocuk ve ergenlerde görülebilen diğer problemlili davranışların (bilişsel, davranışsal, sosyal) çok boyutlu değerlendirmesini sağlar. Ölçek, 57 maddeden ve 7 alt ölçekten oluşmaktadır (67,69).

- *Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş: Uzun Formu (Conners' Teacher Rating Scale-Revised:Long Form, CTRS-R:L)*

Öğretmenler tarafından DEHB belirtileri yanında, çocuk ve ergenlerde görülebilen diğer problemlili davranışların (bilişsel, davranışsal, sosyal) çok boyutlu değerlendirmesini sağlar. Ölçek 38 madde ve 6 alt ölçekten oluşmaktadır (70).

- *Conners-Wells Ergen Özbildirim Ölçeği Uzun-Türkçe:*

Gençlerin kendilerini son bir aya göre değerlendirmelerine dayalı bir öz bildirim ölçeğidir. Yaş aralığı 12-17 yaştır. 6 alt ölçekten oluşmaktadır (71,72).

Yetişkinlerde DEHB değerlendirmesi için ise Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeği, Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği, Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği kullanılmaktadır (73).

DEHB'nin klinik değerlendirmesinde kullanılan yarı yapılandırılmış görüşme teknikleri de bulunmaktadır. "Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam boyu Şekli", (ÇDŞG-ŞY-T, K-SADS-PL), Türkçe geçerlik ve güvenilirliği olan, araştırmalarda yaygın olarak kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşmedir (74).

DEHB'ye spesifik olmamakla birlikte yürütücü işlevlerde bozulma DEHB kliniğinde sık görülmektedir. Bu nedenle yürütücü işlevleri değerlendirmede Sürekli Performans Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Londra Kulesi, Sözel ve Kategori Akıcılık Testi, İz Sürme Testi, Yap/Yapma görevleri, Bender-Gestalt testi ve Ayıklama Testleri gibi nöropsikolojik testler de kullanılmaktadır (75).

DEHB'ye Komorbid Seyreden Bozukluklar

DEHB'li olgularda tüm yaş gruplarında %60-80 oranında en az bir psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği bildirilmektedir. Danimarka'da yapılan çok geniş katılımlı bir araştırmada, DEHB'li çocuk ve ergenlerde komorbid psikiyatrik durumlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre olguların %52'sinde en az bir komorbid psikiyatrik bozukluk olduğu, en sık rastlanan komorbid bozuklukların davranım

bozukluğu (%16.5), özel gelişimsel dil ve öğrenme bozukluğu (%15.4), otizm spektrum bozukluğu (%12) ve zihinsel yetersizlik (%7.9) olduğu tespit edilmiştir. Gelişimsel dönemlere bakıldığında, en sık görülen komorbid durumların erken çocukluk döneminde tepkisel bağlanma bozukluğu, otizm ve zihinsel yetersizlik, çocukluk ve erken ergenlik döneminde kaygı bozuklukları, tik bozukluğu, davranım bozukluğu ve geç ergenlik döneminde de madde kullanım bozukluğu, psikoz ve şizofreni olduğu bulunmuştur (76).

DEHB'ye majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, uyku bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu, gelişimsel koordinasyon bozukluğu ve kişilik bozuklukları da eşlik edebilmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada DEHB'li ilköğretim çağındaki çocuklarda KOKGB prevalansı % 9.4, DB prevalansı %15.1, anksiyete bozukluğu prevalansı %17.0 ve duygudurum bozukluğu prevalansı %5.7 olarak bulunmuştur (33). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada DEHB'li olguların %56.3'ünde komorbid bir bozukluk olduğu, bu oranın çocuklarda %42.4, ergenlerde ise %39.5 olduğu bildirilmiştir. DEHB'de en sık görülen komorbiditenin KOKGB (%37.4) olduğu saptanmıştır. Diğer komorbid durumlardan DB %7.6, depresif bozukluklar %7.2, obsesif kompulsif bozukluk %7.1 ve anksiyete bozuklukları ise %5.6 oranında eşlik ettiği saptanmıştır (77).

DEHB Tedavisi

DEHB tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar ve psikososyal müdahaleler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ilaç tedavilerinin psikoterapilere göre belirgin üstünlüğü gösterilmiştir. DEHB tedavisinde psikostimülanlar ve non-stimülan ilaçların etkili olduğu, ilaç tedavisiyle psikoterapi kombinasyonunun değerlendirildiği çalışmalarda da kombinasyon tedavisinin tek başına ilaç tedavisinden üstün olmadığı gösterilmiştir (78–80).

DEHB tedavisini standardize etmek için oluşturulan çok sayıda kılavuz bulunmaktadır. Başlıca kılavuzlar İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)) (17), Avrupa Çocuk ve Ergen Psikiyatri Topluluğu (European Society of Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP)), İskoç Üniversitelerarası Kılavuz Ağı (Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)), Kanada Dikkat Eksikliği Bozukluğu Fikir Birliği (Canadian

Attention Deficit Disorder Resource Alliance (CADDRA)) (15), Amerikan Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Akademisi (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)) (14), İngiliz Psikofarmakoloji Birliği (British Association of Psychopharmacology (BAP)), DGKJP (Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie)dir. Kılavuzların çoğunda (CADDRA 2011, AACAP 2007, BAP 2006, DGKJP 2007) psikostimülanlar ve atomoksetinin ilk sıra tedavi seçeneği olduğu, davranışsal yaklaşımların ve anne-baba eğitiminin ebeveyn-çocuk ilişkisine olumlu etkileri olduğu ve ilaç tedavisine yardımcı olarak dolaylı fayda sağladığı belirtilmektedir. NICE 2008 kılavuzunda ise okul çağı hafif DEHB kliniğinde ilaç dışı tedavileri ilk seçenek olarak önermektedir (81).

Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar psikostimülanlar ve atomoksetindir. Alfa 2 agonistler (klonidin ve guanfasin), daha az sıklıkta bupropiyon, venlafaksin, agresiflik belirtilerinde tedaviye yanıt alınamazsa atipik antipsikotikler (özellikle risperidon) da kullanılan diğer ilaç tedavileridir.

Psikostimülanlar:

Bu ilaç grubunda metilfenidat ve amfetamin türevleri (dekstroamfetamin, karışık amfetamin tuzları, lisdeksamfetamin dimesilat) bulunmaktadır. İki grup stimülanlar da tedavide ilk seçenek olarak kullanılmakta ancak amfetaminler Türkiye’de bulunmamaktadır.

Metilfenidat, prefrontal korteks ve striatumda dopamin ve noradrenalin salınımını arttırarak ve DAT ve NET inhibisyonu ile presinaptik aralıktan geri emilimini azaltarak sinaptik aralıktaki düzeyini arttırmaktadır. Metilfenidatın DA ve NE kuvvetlendirici etkisi, özgül ağlardaki nöronlarda sinyal/gürültü oranını yükselterek göreve özgül aktiviteyi artırır ve beyni daha verimli çalışır hale getirir (82). Metilfenidatın kısa ve uzun etkili formları bulunmaktadır. Metilfenidat plazma proteinlerine bağlanmadığından ve yağ dokusunda depolanmadığından hızlı metabolize edilir ve %90 oranında idrarla atılır.

Metilfenidat ile en sık görülen yan etkiler uykusuzluk, iştahsızlık, baş ağrısı, karın ağrısı ve sinirliliktir. Bu yan etkilerin çoğu kısa bir süre beklenerek, doz azaltılarak, kesilerek veya ilaç alma zamanını değiştirerek ortadan kalkabilir. Metilfenidatın büyüme üzerine etkisiyle ilgili, DEHB'li Çocukların Multimodal Tedavi Çalışmasında (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA)) yüksek dozda ve 2 yıl boyunca sürekli stimülan kullanımının büyüme hızında duraklamaya sebep olduğu belirtilmiştir (83). Bazı çalışmalar tedavinin üçüncü yılında bu etkinin azaldığını ancak nihai boyun beklenilenin 1-2 cm kadar altında olabileceğini (84), bazı çalışmalar ise beklenen boyun yakalandığını bildirmiştir (85).

Atomoksetin:

DEHB tedavisinde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk non-stimulan ilaçtır. Yüksek derecede selektif ve etkin bir pre-sinaptik noradrenalin taşıyıcısı inhibitörü olup, serotonin ve dopamin taşıyıcılarını doğrudan etkilemediği düşünülmektedir. Atomoksetinin etki boyutu 0.62 olarak bulunmuş ve psikostimülanlara göre etki boyutunun daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (86–88). Atomoksetin ile en sık görülen yan etkiler mide bulantısı, iştahsızlık, ağız kuruluğu, uykusuzluk veya fazla uyuma, kabızlık, sinirlilik ve duyu durumunda dalgalanmalardır. Bir çalışmada tedavinin başlangıcında büyüme hızında kısmi bir yavaşlama olabileceği fakat bu etkinin iki yıl içerisinde telafi edildiği bildirilmiştir (89).

Alfa-2 agonistler:

Guanfasin ve klonidin yavaş salınımlı formlarının 6 yaş üstü çocuklarda DEHB tedavisinde yalnız başlarına veya stimülanlarla birlikte kullanımları FDA onayı almıştır. Stimülanlara oranla terapötik etkinliklerinin geç başladığı, etki boyutlarının daha düşük olduğu fakat stimulan tedavisine eklendiklerinde plaseboya oranla %25 daha fazla klinik düzelme sağladıkları bildirilmiştir (90–92). Emosyonel labilite, uykusuzluk veya stimülan kullanımı ile kötüleşen tikler varlığında DEHB tedavisinde tercih edilebilmektedir (14). Uyku hali, baş ağrısı, yorgunluk ve sedasyon gibi sık görülebilen yan etkileri genelde geçicidir. Seyrek olarak görülebilen tansiyon ve nabızdaki düşmeler daha uzun süreli devam edebilir (93).

Antidepresan ilaçlar:

Bazı eski randomize kontrollü çalışmalarda imipramin ve desipraminin DEHB tedavisinde etkin olduğu ancak bu etkinin dikkatsizlik gibi DEHB'nin çekirdek semptomlarından ziyade davranış sorunları üzerine olduğunu bildirmiştir (94,95). İmipramin stimulan ya da atomoksetine yanıt alınamayan, komorbid anksiyete, depresyon, tik bozuklukları ya da nokturnal enüresis olan DEHB olgularında tek başına ya da stimulanlarla kombine olarak kullanılabilir. Kardiyovasküler ve kolinerjik yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılmalı ve ilaç tercihi yaparken stimulan ya da atomoksetin kullanımında rutin önerilmeyen elektrokardiyografinin (EKG) trisiklik antidepresan (TCA) başlamadan önce ve idame tedavisinde gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca reboksetin, selegilin, venlafaksin gibi antidepresanların da klinik olarak anlamlı fakat tedavide ilk seçenek ilaçlara göre daha sınırlı bir belirti kontrolü sağladığı bildirilmiştir (96–98).

Modafinil:

DEHB tedavisi için FDA onayı olmasa da, narkolepsi tedavisinde kullanılan modafinilin DEHB tedavisinde bir alternatif olabileceği ileri sürülmüştür. Uyarıcı bir nöropeptid olan hipokretin (oreksin) ve histamin kaynağı olan tüberomamiller çekirdeği uyarak uyku-uyanıklık dengesinde önemli bir rol oynadığı ve norepinefrinin pre-optik çekirdekte uyku-uyarıcı nöronlar üzerindeki inhibitör etkisini güçlendirdiği düşünülmektedir. Randomize-kontrollü çalışmalarda DEHB'nin primer belirtilerinde ilk 3 ayda görülen düzelmenin daha uzun süre korunamadığı bildirilmiştir (99). Yan etkileri olarak uykusuzluk, baş ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı ve dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Nadir de olsa Steven Johnson tipi hayatı tehdit edebilecek reaksiyonlara yol açabileceği bildirilmiştir.

Bupropion:

Noradenerjik bir antidepresandır ve daha çok sigara bırakma gibi bağımlılık davranışlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çift-kör randomize kontrollü çalışmada DEHB'de metilfenidata yakın bir düzelme sağladığı bildirilmiştir. Ancak genel olarak tedavi kılavuzlarında rutin kullanımı önerilmemiştir.

Psikososyal Müdahaleler

Psikososyal müdahaleler genellikle ebeveynlerin çocuklardaki problem davranışları ile baş etmelerini sağlamayı hedefler ve davranışçı tedavileri, ebeveyn eğitim programları ve okul ortamında davranışçı yaklaşımları içermektedir. Ancak DEHB tedavisinde hiçbir psikososyal yaklaşımın tek başına etkinliği gösterilmemiştir. MTA çalışmasında, 579 çocuk ilaç tedavisi, yoğun davranışçı terapi, kombinasyon tedavisi ve toplum bakımı olarak 4 gruba randomize edilmiştir. 14. ayda ilaç tedavisi ile kombine tedavi arasında fark olmadığı ve bu iki tedavinin diğer tedavilerden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Kombine tedavi alan gruptaki çocukların ortalama ilaç dozunun daha düşük olduğu, yani bu grupta aynı derecede etkinliğe daha düşük ilaç dozuyla ulaşılabildiği görülmüştür (100).

DEHB'nin Klinik Seyir ve Prognoz

Çocukluk çağında başlayan DEHB, olguların önemli bir kısmında ergenliğe (%60-80) ve erişkinliğe (%40-60) kadar devam eden bir bozukluktur (14). DEHB belirtilerinin olguların %30 kadarında genç erişkinlik döneminde kaybolduğu, %40 kadarında sosyal ve duygusal alanlarda yaşanabilecek güçlüklerle neden olduğu, %30 kadarında ise alkol ve madde bağımlılığı, antisosyal kişilik bozukluğu gibi tanılarının tabloya eklendiği bildirilmiştir (101). Prognozu belirleyen en önemli faktör DEHB tedavisi almalarıdır. Diğer prognostik faktörler arasında DEHB şiddeti, agresyon düzeyi, IQ, düşük engellenme eşiği, akran ilişkileri, okul başarısı ve ailede psikiyatrik hastalık, sosyoekonomik düzey ve çocuk yetiştirme tutumları gibi ailesel özellikler yer almaktadır (102).

DEHB Tedavisinde İlaç Tatili

Uzmanlara DEHB ilaçları, özellikle stimülanlar hakkında sıkça sorulan bir soru, ilacı kesmenin ya da ilaç tatili vermenin etkisidir. İlaç tatili, bir süreliğine ilaç kullanımının bırakılmasına karar vermedir. Sorular ilacı bırakmanın hem kısa hem de uzun vadede DEHB belirtileri üzerine etkisiyle, aynı zamanda da ilacı bırakma ve ardından yeniden başlanma konusundaki güvenlik sorunları ile ilgili olabilir. Medya ve internette, ilaç kullanımına tatillerde ya da hafta sonlarında ara vermenin iyi bir şey olup olmadığı konusunda kafa karıştırıcı birçok bilgi vardır. İlaç tatilini DEHB'li çocukların

ebeveynleri çocukların büyümeyi yakalamaları veya sadece ‘kendileri’ olmaları için bir fırsat olarak görebilir (17).

DEHB tedavisinde standardizasyon sağlamak için geliştirilen çok sayıda klinik tedavi kılavuzu bulunmaktadır. AACAP, NICE, CADDRA, ESCAP, BAP, SIGN bu tedavi kılavuzları arasındadır (14,15,17,103).

AACAP’ta ilaç tedavisinin büyüme hızını etkilediği düşünülen olgularda, ilaç tatili verilebileceği önerilmiştir. Aslında literatüre bakıldığında metilfenidatın büyüme, beklenen boy ve kilo üzerine etkisi hakkındaki sonuçlar çelişkilidir. Pliszka ve arkadaşları, amfetamin veya metilfenidat ile monoterapi ile tedavi edilen DEHB’li çocukların beklenen boya ulaşabildiğini; ayrıca, iki stimülan sınıfın boy üzerinde herhangi bir farklı etkisi olmadığını, ancak amfetaminin, metilfenidattan kilo üzerinde biraz daha büyük etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada stimülanların boya etkisi olmaması, olgulara tedavi süresince ortalama %31 oranında verilen ilaç tatiliyle ilişkilendirilmiştir (104). Sonuç olarak tedavi altındaki olgunun boyu veya kilosunda anormal bir büyüme eğrisini işaret eden bir değişiklik varsa, bu gibi durumlarda hafta sonları veya yaz ayları boyunca semptomların geri dönmesi işlevsellikte belirgin bir bozulmaya sebep olmuyorsa ilaç tatili düşünülebileceği belirtilmiştir (14).

Ayrıca AACAP’ta DEHB remisyonunun değerlendirilmesinde de ilaç tatiline yer verilmiştir. DEHB’li olgular geç ergenliğe girerken, klinisyenler ve aile, DEHB ve sosyal işlev belirtilerinin ilaç tedavisine artık ihtiyaç duyulmayacak kadar iyileşip iyileşmediği sorusuyla karşı karşıyadır. DEHB’li bir olgu en az 1 yıl boyunca semptomsuzsa, olgu ve ailenin hala ilacın yarar sağladığını düşünüp düşünmediği araştırılmalıdır. DEHB’nin remisyona girdiğine dair işaretler arasında, ciddi büyümeye rağmen dozu ayarlama ihtiyacının olmaması, bir doz stimülan ilaç kaçırıldığında kötüleşmenin olmaması veya ilaç tatilinde konsantre olmak için yeni keşfedilen yetenekler bulunmaktadır. Tatiller gibi düşük stresli zamanlar ilacı kesmeyi denemek için iyi bir zamandır, ancak ebeveynler remisyonun gerçekleştiğinden emin olmak için çocuklarını bilişsel olarak zorlayıcı görevlerle (kitap okumak, matematik problemleri çözmek) görevlendirmelidir. Yeni bir okul yılının başlangıcı, ilaç tatilini denemek için iyi bir zaman değildir, ancak bir olgunun

okul rutini oluşturulduktan sonra ilaç kesilebilir ve ğretmen bilgisi istenebilir. Olgu, ebeveyn veya ğretmen işlevsellikte bozulma bildirdiyse ilaç tekrar başlatılmalıdır (14).

CADDRA 2018’e göre yan etkilerden dolayı ilaçsız bir dönem (“ilaç tatili”) veya daha düşük bir doz gerekiyorsa, işlevselliği üzerindeki etkiyi en aza indirmek için tatil dönemlerinde, yani yaz tatillerinde veya uzun hafta sonlarında ilaç tatili verilebilir. Klinik olarak ise, her hafta sonu psikostimlanların kesilmesinin aslında yan etkileri artıracabileceği gözlenmektedir. DEHB’nin sosyal işlevsellik, duygu regülasyonu, riskli, dürtüsel davranışlar gibi bireyin birçok işlevsellik alanını etkileyen bir bozukluk olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bireylerin çoğunluğu için, yaşlarına bakılmaksızın, genel yaşam kalitesini arttırmak için, ilacın etki süresinin genellikle sınıf/iş ortamının ötesinde akşam, hafta sonu ve tatil günlerine kadar uzanması gerekir. İlacı bağlı iştah azalması ve büyüme gecikmesi durumunda, hafta sonları veya tatil günleri gibi bazı dönemlerde ilacın kesilmesi önerilen yaklaşımlar arasındadır (15).

CADDRA 2011’e göre, DEHB’li çocuklar için ilaç tatilleri tartışmalıdır. İlacın kesilmesinin risklerinin potansiyel faydaları aştığı iddia edilmiştir. Daha yakın zamanlarda, Multimodal DEHB Tedavisi çalışmasından elde edilen bulgular (aralıklı ilaç kullanımının boy ve kilo kaybını azalttığı) yine konuyu ön plana çıkarmıştır, ilaç tatillerinin de aynı etkiye sahip olup olmadığı klinisyenler tarafından sorgulanmaya başlanmıştır. İlaç tatillerinin, başka önemli avantajları da tanımlanmıştır (100). Örneğin, olgunun ve hekimin ilaçların yararlarını ve risklerini veya ilaç tedavisine olan gereksinimlerini izlemeye devam etmesini sağlarlar. Kötüleşme durumunda, ilaç yeniden başlanabilir. Çocuklar ve gençler için, ilaç tatilleri, hafif psikiyatrik yan etkileri rapor edebilmelerini veya bilmedikleri yararlı etkileri tanımlarını sağlamada eğitimsel bir işleve sahip olabilir. Aynı zamanda ilaç tatilinin bir ilacın toleransını, doz artışlarını veya toplam yaşam boyu maruz kalma dozunu minimize edebileceği de bilinmemektedir. şu anda, ilaç tatilleri konusunda kesin bir neri sağlayacak hiçbir veri bulunmamakta ve konsensus nerisi; her ailede risklerin, faydaların ve alternatif başa çıkma stratejilerinin tartışılması ve bireysel bir yaklaşımın alınması yönündedir (103).

NICE 2018’de, ilaç tatilinin etkileri ile ilgili bir bölüme yer verilmiştir. Bu bölümde Martin ve arkadaşlarının yaptığı çift-kör randomize kontrollü bir çalışma ele

alınmıştır. Bu çalışmada haftada yedi gün metilfenidat alan DEHB’li bir grup ile metilfenidat tedavisine hafta sonu plasebo ile ara veren DEHB’li grubu 4 hafta boyunca izlemişlerdir. Ebeveynler her hafta sonu DEHB semptomları için Conners Kısaltılmış Derecelendirme Ölçeği (Conners’ Abbreviated Rating Scale (ABRS)) ve yan etki için Barkley Yan Etki Derecelendirme Ölçeğini doldurmuşlardır. Öğretmenler de her pazartesi ABRS’yi doldurmuşlardır. Sonuçta, her iki grupta da etkin doza çıkıldıkça ABRS puanlarında anlamlı bir azalma göstermiştir. Bununla birlikte hafta sonları hem ebeveyn hem de öğretmen tarafından doldurulan ABRS skorlarında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hafta sonları metilfenidatın atlanması insomnia şiddetinin daha düşük olması ve daha az iştah kaybı ile anlamlı derecede ilişkiydi. Sonuçta metilfenidat tedavisi sırasında hafta sonu ilaç tatili verilmesi insomnia ve iştah kaybı yan etkilerini azaltmakta aynı zamanda hem hafta sonu hem de okulun ilk günü semptomlarda anlamlı bir artış olmamaktadır (16). Ancak komite; bu çalışmada belirtilen ilaç tatillerinin DEHB belirtileri üzerindeki etkisinin, spesifik bir etki olmayacağı ve düşük kanıt düzeyinde olduğu konusunda hem fikirdi. Komite ilaç tatillerinin yan etkileri azaltılabileceği konusunda da fikir birliğine vardı. Ayrıca ilaç tatillerinin zararlarından birinin, genel olarak daha kötü uyuma yol açan, insanları “tatil” dışı dönemlerde bile ilaçlarına ara vermeyi teşvik etmesi olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak bir hastanın kısa bir ilaç kesilme denemesinden fayda görüp görmeyeceği konusunda hasta spesifik olarak, bir klinisyenin karar vermesi gerektiği önerilmiştir (17).

Aynı zamanda diğer kılavuzlarla benzer şekilde, kilo kaybı klinik bir endişe oluşturuyorsa veya çocuğun veya gencin boyu zamanla, ilaçlardan önemli ölçüde etkilenirse (yani, yaşları için beklenen boya ulaşmamışlardır), büyümeyi yakalamaya izin vermek için okul tatillerinde tedaviye planlı bir mola verilmesi önerilmiştir (17).

Yürütücü İşlevler

Yürütücü İşlevlerin Tanımı

Yürütücü işlevler, hedefe yönelik ve amaçlı davranışların düzenlenmesi, planlanması, yönetilmesi ve düzeltilmesini sağlayan yüksek düzeydeki bilişsel süreçlerdir (105). Yürütücü işlevler; tepki kitleme, planlama, organizasyon, soyutlama, çalışma belleği, dikkati bir yönden başka bir yöne çevirebilme, sözel akıcılık, duyguların düzenlenmesi, daha önceden kazanılmış bilgi ve becerilerin uygun ortamda amaca uygun kullanabilme yetilerini kapsamaktadır (4).

Yürütücü işlevlerle ilgili farklı tanımlar ve kuramlar ileri sürülmüştür. Barkley, DEHB etiyolojisini de açıklamaya yönelik davranışsal inhibisyon, çalışma belleği, dilin içselleştirilmesi, self regülasyon ve genel uyarılmışlık düzeyinin düzenlenmesi ve yeniden yapılandırılmasını kapsayan yürütücü işlev modelini ileri sürmüştür (106). Lezak ise yürütücü işlev tanımını "bağımsız, amaca yönelik ve kendini kontrol etmeye ilişkili davranışları yürütmeyi sağlayabilme kapasitesi" olarak yapmıştır (107). Yani bireylerin bilişsel, emosyonel ve sosyal davranışlarının düzenlenmesinde rol oynarlar (108) ve prefrontal korteks fonksiyonları arasında yer alırlar (109).

Yürütücü İşlevlerin Gelişimi

Yürütücü işlevlerin frontal bölge fonksiyonu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle yürütücü işlevlerin gelişimsel dönemlere göre seyri, frontal bölgenin yapısal gelişimine paraleldir. Prefrontal kortekste sinaptogenez intrauterin hayatta başlar, iki yaş civarında pik yapar ve daha sonra ergenliğin sonuna kadar devam eden sinaptik budanma başlar. Prefrontal korteksin miyelinizasyonu da intrauterin hayatta başlayıp erişkinliğe kadar devam etmektedir. Bu nedenle prefrontal korteksin maturasyonu diğer beyin bölgelerine göre oldukça geç bir dönemde tamamlanmaktadır (110,111).

Yürütücü işlevlerin öncülleri 7,5-12 aylık bebeklerde deneysel çalışmalarla gösterilmiş olsa da bu işlevlerin tam olarak erişkin düzeye gelmesi oldukça uzun bir süreçtir. Standart nöropsikolojik testler kullanılarak yapılan çalışmalarda, yürütücü işlev performanslarında farklı yürütücü işlev bileşenleri için erişkin düzeyine ulaşmanın farklı zamanlarda olduğu bulunmuştur (110,112). Bir araştırmada,

Wisconsin Kart Eşleme Testi'nde, bilişsel esneklik ile ilgili fikir veren perseveratif hata oranlarında erişkin düzeyde bir performansa 12 yaşında, kurulumu sürdürme becerilerinde ise erişkin düzeydeki performans 13-15 yaşlarında ulaşıldığı gösterilmiştir. Temelde planlama becerilerini yansıtan Londra Kule Testi'nde, orta çocukluktan erken erişkinliğe kadar hata miktarlarının giderek azaldığı ancak hata ve zaman birlikte değerlendirildiğinde 13 yaş itibarıyla erişkin düzeyde performansa ulaşıldığı bildirilmiştir. Ketleme becerileri ile ilgili çalışmalarda bunların alt tiplerine bağlı olarak geç çocukluk ya da erken ergenlik döneminde erişkin düzeylere ulaşıldığı saptanmıştır (113).

Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi

Yürütücü işlevler genel olarak iki farklı şekilde değerlendirilmektedir; birincisi günlük işlev değerlendirmeleri, ikincisi ise performansa dayalı değerlendirmelerdir. Günlük işlev değerlendirmeleri, günlük hayatında yürütücü işlev gereksinimlerini inceler ve ebeveyn, öğretmen ve çocuklardan yürütücü işlevlerle ilgili davranışları hakkında bilgi toplar. Türkiye'de standardizasyonu yapılmış, yürütücü işlevleri değerlendiren tek ölçek Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanteridir (YİYDDE) (Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF). Öğretmen ve ebeveyn formu olmak üzere 2 ayrı formu vardır (114).

Performansa dayalı değerlendirmeler laboratuvar/klinik koşullarında uygulanan testleri içerir ve belirli bir yürütücü işleve spesifik olabilir. Bu amaçla kullanılan çok fazla sayıda test vardır. Literatürdeki çalışmalarda sıklıkla kullanılan testler arasında Sürekli Performans Testi, Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, KAS Sözel Akıcılık Testi, Sayı Dizisi Öğrenme Testi, Çizgi Yönünü Belirleme Testi, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi, İşaretleme testi, Geri Sayı Menzili Testi, Hanoi/Londra Kulesi Testi, Walk-Don't Walk Testi ve İz Sürme Testleri yer almaktadır (75,115).

Teknoloji geliştikçe, bilgisayarların avantajları nöropsikoloji alanında da keşfedilmiş; 1980'lerin ortasından itibaren, nöropsikologlar kâğıt-kalem testlerini bilgisayar ortamına aktararak geleneksel testlerle eşdeğerliğini araştırmaya başlamışlardır (116). Bilgisayar tabanlı nöropsikolojik test bataryalarına örnek olarak, CANTAB (Cambridge Otomatik Nöropsikolojik Test Bataryası), CNTB (Bilgisayar Destekli Nöropsikolojik Test Bataryası), ANAM (Otomatik Nöropsikolojik

Değerlendirme Ölçeği), Mindstreams, MicroCog ve CNSVS (Central Nervous System Vital Signs) verilebilir (117).

Ülkemizde yürütücü işlevleri değerlendirmeye yönelik geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış ve standardize testlerden oluşan BİLNOT Bataryası oluşturulmuştur. Yetişkin ve çocuklar için farklı formları bulunmakta ve çocuk versiyonunda farklı yürütücü işlevleri değerlendiren 8 farklı test mevcuttur (115).

1. **Raven Standart Progresif Matrisler Testi** (RSPM; Raven Standard Progressive Matrices): Court ve Raven tarafından 1938’de geliştirilmiştir (118). Genel yetenek ve görsel-mekansal süreçleri ölçmekte ve analitik akıl yürütme, çalışma belleği, problem çözme, soyutlama ile zihinsel faaliyet hızını da yordamaktadır.
2. **Sayı Dizileri Öğrenme Testi** (SDÖT; Serial Digit Learning Test): 1943 yılında Zangwill tarafından geliştirilmiş, öğrenme yeteneği ve kısa süreli belleği ölçen bir testtir (119). SDÖT’te belirli bir sayı dizisinin doğru olarak tekrarlanması için gerekli tekrar sayısı ölçülmektedir. Diğer sayı uzamı öğrenme testlerinden farklı olarak hem kısa süreli belleği hem de genel bellek kapasitesini değerlendirmektedir. Öğrenme yeteneğini değerlendiren SDÖT hipokampus ve mezial temporal alana duyarlı bir test olarak kabul edilmektedir.
3. **Çizgi Yönünü Belirleme Testi** (ÇYBT; Judgement of Line Orientation Test): Benton ve ark. tarafından 1978’de geliştirilmiştir (120). ÇYBT görsel-mekansal algılamayı ölçer ve görsel-mekansal algılama da nesneleri tanıma, isimlendirme, yön algısı, yönelim ve mekana ilişkin üst düzey düşünme süreçlerini içermektedir.
4. **İşaretleme Testi** (İT; Verbal and Nonverbal Cancellation Tests): Weintraub ve Mesulam tarafından 1985’te geliştirilmiştir. İşaretleme testlerinin, temelde sürekli dikkat testleri olduğu, görsel tarama, tepki hızı, aceleci tepkilerin oluşması ve ketlenmesi gibi davranışları ölçtüğü kabul edilmektedir.
5. **Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi B formu** (GİSD-B; Visual Aural Digit Span Test, VADS): Karakaş ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan GİSD-B, Koppitz (1977) tarafından çocuklarda kısa süreli belleği ölçmek amacıyla geliştirilmiş olan Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testini temel almıştır (121,122). GİSD-B farklı uzunluktaki sayı dizilerinin deneklere görsel ve işitsel olarak sunulduğu ve yanıtların yazılı ya da sözlü olarak alındığı bir testtir. Kişilerin farklı uyarım ve tepki modelleri altında kısa süreli bellek kapasitelerini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır.
6. **Mangina Testi** (MT; Mangina Test): Mangina tarafından 1994 yılında bir görsel uyarıcı setine verilen elektrokortikal tepkiler araştırılırken görsel algılama ve algısal öğrenme

becerisini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (123). Ayrıca özgül öğrenme güçlüğü tanısına yardımcı bir testtir.

7. **Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST;** Wisconsin Card Sorting Test): İlk olarak 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiş, 1981 yılında Heaton tarafından yeniden düzenlenmiştir (124,125). Test, kavram oluşturma ve soyut irdeleme becerileri, çalışma belleği, dikkat ve perseveratif eğilimi ölçmektedir. WCST dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFK) duyarlı bir testtir.
8. **Stroop Testi TBAG formu:** Stroop testi, ilk olarak Stroop (1935) tarafından deneysel bir görev olarak geliştirilmiştir (126). BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan Stroop Testi TBAG Formu, özgün Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur (127). Stroop etkisi; kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda (5. bölüm) elde edilmektedir. Bu test bozucu etkiye karşı bir kurulumu sürdürebilme gücü, seçici dikkat ve psikomotor hız gibi değişkenleri belirlemek amacıyla kullanılmaktadır.

DEHB’de Yürütücü İşlevler ve İlişkili Kuramlar

Bugüne kadar yapılan çok sayıda çalışma, DEHB’nin etiyolojisinde dikkat ve yürütücü işlev bozukluklarının önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (117). DEHB’nin prefrontal korteks ve yürütücü işlevlerle ilişkili bir bozukluk olduğu hipotezine dayanan birçok nöropsikolojik kuram ileri sürülmüştür (106,128–130).

DEHB’de yürütücü işlev bozuklukları ile ilgili ilk çalışmalar dikkat eksikliğine, dolayısıyla dikkat süreçlerine odaklanmıştır. Paralel bilgi işleme kuramı, beyinde bilginin, aralarında yoğun bağlantılar olan çok sayıda nöron tarafından paralel biçimde işlendiğini ileri sürer. Bilginin seçici olarak işlenmesinde gerekli olan dikkat işlemleri de benzer şekilde farklı beyin bölgeleri arasındaki yoğun bağlantıların oluşturduğu nöronal ağlar tarafından yönetilmektedir. Bu ilkedен yola çıkan ve görsel dikkat süreçlerini sinir ağlarıyla açıklayan paralel bilgi işleme kuramına uygun iki model ileri sürülmüştür (131). Her iki modelde de uzaysal dikkat süreçlerinde sağ paryetal ve singulat korteksin önemli rolü vardır. Posner’in modeli sinir ağları içindeki farklı bileşenlerin gerçekleştirdiği işlevleri ön plana çıkarırken, Mesulam’ın modeli sinir ağlarının bütününe yapısal bir özgüllük yüklemektedir (61,130).

Posner'in Dikkat Modeli: Posner ön ve arka olmak üzere iki dikkat sistemi tanımlamıştır. Arka dikkat sistemi yönelimden, ön dikkat sistemi hedefin saptanması ve amaca yönelik davranışın denetiminden sorumludur. Beyin görüntüleme çalışmalarının katkısıyla bu model birbiriyle bağlantılı üç sinir ağıyla açıklanmaktadır (132,133). İlki, yönetici denetim ağıdır ve anterior singulat girusu içeren orta hat frontal yapılar, yardımcı motor alan ve bazal ganglionları (kaudat) kapsamaktadır. Bu ağ amaca yönelik davranışın denetimi, hedef ve hata saptama, çatışmaların çözülmesi, otomatik yanıtların ketlenmesiyle ilişkili bulunmuştur. İkincisi uyanıklık ağıdır ve sağ frontal lob, sağ paryetal lob ile lokus seruleus kapsamaktadır. Bu ağın işlevinin tepkiye hazırlıklı halin ve uyanıklığın sürdürülmesi olduğu belirtilmektedir. Üçüncü ağ ise yönelim ağıdır. Her iki üst parietal lob ve talamus bu ağın içerisinde ve dikkatin yeni hedefe yöneliminden sorumludur (131).

Dikkat sistemleri kavramının, birçok nöropsikiyatrik bozukluğun yanı sıra DEHB'ye de yeni yaklaşım tarzları kazandıracağı ve dikkatin sürdürülmesini denetleyen sağ yarıküre mekanizmalarının, DEHB'deki temel eksikliği açıklayabileceği ileri sürülmektedir (61,132). Tanımlanan bu dikkat ağları kuramını temel alan Swanson ve arkadaşları, DEHB'yi bu ağlarla ilişkili bir bozukluk olarak değerlendirmektedir (134). Bu çerçevede DEHB'yi açıklamak üzere öne sürülen davranışsal ketleme ve durum düzenlemede (state regulation) bozukluk varsayımlarının da dikkat eksikliği olarak düşünülmesi gerektiğini söylemektedirler.

Mesulam'ın Dikkat Modeli: Bu modelde dikkat, sağ yarıkürenin baskın role sahip olduğu, üç kortikal odaklı bir ağla açıklanmaktadır (130). Bu ağın frontal bileşeni dikkatin odaklanması, arka paryetal bileşeni duyusal, singulat bileşeni ise güdülenimle ilgilidir. Bu bileşenlerden birinde ya da ara bağlantılarındaki zedelenme karşı tarafta görsel uzaysal ihmal (Visuospatial Neglect) sendromuyla sonuçlanabilmektedir (135). Bu bağlamda yapılan çalışmalarda DEHB olan çocukların görsel uzaysal yeteneklerinde sağlıklı çocuklara göre azalma olduğu bildirilmektedir (136,137). Çizgi Bölme Testi, İşaretleme Testleri gibi uzaysal ihmali değerlendiren testlerle yapılan çalışmaların sonuçlarına ve bu bulguların sağ yarıküre hasarlı erişkinlerde saptanan bulgularla benzerliğine dayanarak, DEHB'de sağ yarıküre ve ilişkili beyin bölgelerinde yaşamın erken evrelerinde zedelenmenin rolü

olabileceği ileri sürülmüştür. Temelde sürekli dikkati değerlendiren işaretleme testlerinin DEHB'yi kontrol grubundan ayırma yönünden hem olumlu (138,139) hem de olumsuz sonuçları bildirilmektedir (140).

Barkleyin yürütücü işlev modeline göre DEHB'deki temel bozukluk “tepki ketleme” ile ilgilidir. Barkley bu durumun, davranışsal, duygusal ve bilişsel kendini düzenleme ile ilgili diğer dört alt yürütücü işlevde de bozulmalara sebep olduğunu ifade etmiştir. Alt yürütücü işlevleri; çalışma belleği, dilin içselleştirilmesi, self regülasyon ve genel uyarılmışlık düzeyinin düzenlenmesi ve yeniden yapılandırılması olarak sınıflandırmıştır.

- 1. Tepki ketleme (davranışsal inhibisyon):** Bir olay karşısında olası bir davranışı ya da devam eden bir davranışı ketlemeyi ve bozucu etkinin denetimini içermektedir. Eyleme geçmeden önce durup düşünebilmeyi ve eyleme geçme dürtülerine karşı koyabilme kapasitesini kapsar. Barkley, DEHB'yi bir tepki ketleme bozukluğu olarak tanımlamıştır.
- 2. Çalışma belleği:** Belirli bir görev üzerinde çalışırken gerekli olan bilgiyi, o bilgi o anda ortamda olmasa da zihninde tutma işlevini sağlar; bir işi zamanında tamamlamak ve amaca uygun eylem gerçekleştirmek için gerekli bir işlevdir. Geçmiş değerlendirmek, geleceği planlamak ve başkalarının karmaşık ve yeni davranışlarını taklit etmek için gerekli araçları sağlar. DEHB'de görülen çalışma belleğindeki problemler, klinikte işlerini organize edememe, önem sırasına koyamama, ardışık işlemler gerektiren aritmetik problemlerini çözememe, uzun paragrafların sonunu getirememe şeklinde görülmektedir.
- 3. Dilin içselleştirilmesi:** Öğrenmeye bağlı davranışın düzenlenmesini, kuralların içselleştirilmesini, formüle edilmesini ve aktif problem çözümünde kuralların takip edilmesini sağlar. DEHB'li bireylerin problem çözme becerilerinin zayıf olduğu gözlenmektedir.
- 4. Self regülasyon (duygulanım, motivasyon, uyarılma):** Duyguları, motivasyonu ve canlılık-uyarılmışlık düzeylerini kontrol etmeyi, kişilerin anlık tutkularını ve eğilimlerini dizginleyebilmelerini, uygun sosyal davranışlar sergileyebilmelerini ve ileriye yönelik hedefleri için motivasyonu sürdürebilmelerini sağlar. Ancak DEHB'li bireyler genellikle anlık isteklerini erteleyemez, uygun olmayan sosyal davranışlarda bulunabilir ve motivasyonlarını devam ettirmede zorlanırlar.

5. **Genel uyarılmışlık düzeyinin düzenlenmesi ve yeniden yapılandırılması:** Analiz ve sentezi kullanarak sözel veya sözel olmayan yeni ve yaratıcı davranış kalıplarının geliştirilmesi ve gelecek hedeflere ulaşmak için gereklidir.

Bu dört alanın yönetimindeki işlevselliği doğrudan veya dolaylı olarak motor kontrol, akıcılık ve söz dizimi alanını etkiler. Bu alanın işlevi ise görevle ilişkili tepkileri baskılayabilme, hedefe yönelik yanıtların yönetimi, yeni ve karmaşık motor sekanslarının yönetimi, hedefte karalılık, geri bildirimlere oluşan yanıtlara duyarlılık, kopma sonrası tekrar göreve kaldığı yerden devam edebilme ve içsel temsillerle davranışın kontrolünü sağlamaktır (106).

DEHB’de yürütücü işlevler ile ilgili bozuklukları açıklamaya çalışan bir diğer model Thomas Brown’a ait tanımlayıcı modeldir. Barkley’den farklı olarak, hiyerarşik olmayan bir model sunan Brown’a göre, yürütücü işlevler altı gruba ayrılmaktadır.

1. **Harekete geçme:** Planlama, önceliklerin belirlenmesi ve harekete geçmeyi tanımlar. DEHB’li bireyler, görevler için gerekenleri organize etme, zamanı tahmin etme, görevleri önem sırasına koyma ve göreve başlamada problem yaşarlar. Yapmaları gereken işin önemini anlasalar da sürekli ertelerler ve son ana kadar işe başlayamazlar. Bu organizasyon probleminin sebebi yürütücü işlevlerdeki kronikleşmiş sorunlardır.
2. **Odaklanma:** Odaklanma, dikkati sürdürme ve dikkatin görevlere kaydırılması süreçlerini kapsamaktadır. DEHB’li bireyler yaptıkları işe odaklanamazlar; odaklansalar bile bunu gerektiği kadar uzun sürdüremezler. Onlar için her bir uyarı aynı şiddette ve önemde olduğu için dikkat dağıtan uyarıları ayırt etmede sürekli zorlanırlar. Bu bireyler, bazen de tam tersi bir sorun yaşarlar; kendi ilgilerini çeken bir duruma yoğun bir şekilde odaklanırlar ve dikkatlerini başka bir duruma yönlendirmeyi başaramazlar.
3. **Çaba:** Uyanıklığın düzenlenmesi, çabanın sürdürülmesi ve bilişsel işlem hızı süreçlerini kapsar. DEHB’li bireyler ilgilerini çekmeyen konuları oturup dinlemek zorunda olduklarında sıklıkla uyuklamaya başlarlar. Bu durum, uyanıklığı, canlılığı sürdürme sorunudur. Bir görev için çaba gösterdiklerinde bazen karşılığını hemen alamayacağı bir görev olduğunda motivasyonlarını çabuk kaybettikleri için, bazen de işlem hızlarının çok yavaş olması nedeniyle görevleri zamanında tamamlayamazlar.
4. **Duygu:** Engellenme ve değişen duyguların yönetimi süreçlerini kapsar. DEHB tanı kriterleri arasında duygu durumu kapsayan herhangi bir özellik bulunmamakla birlikte

DEHB'li kişilerin, duygusal bir kararsızlık, canı sıkılmışlık, demoralize olmuş bir tavır içerisinde bulundukları ve hiddetli parlamalar yaşadıkları bilinmektedir.

5. Bellek: DEHB'li bireylerde bellekle ilgili sorunlar, uzun süreli bellekten ziyade çalışma belleği ile ilgilidir. Çalışma belleğini kullanma ve bilgileri geri çağırma süreçlerinden oluşmaktadır. DEHB'li bireyler yeterli ve iyi bir hafızaya sahip olduklarını ifade ederler, ancak bilgileri hatırlamaları gereken yerde geri çağırmakta zorlanırlar. Başka işlerle uğraşırken, diğer şeyleri akılda tutmakta zorluk yaşarlar.

6) Eylem: Kendi eylemlerini düzenleme ve kontrol etme süreçlerini kapsar. DEHB'de belirtilerin esas nedeninin, "kişinin kendini engelleme güçlüğü" olduğu belirtilmiştir. Bu güçlük nedeniyle bireylerin, doğru zaman gelene dek eylemi engellenmelerinde, nasıl ve ne zaman eyleme geçileceğine karar vermelerinde, eylem sırasında kendi durumlarını ve mevcut durumu izlemelerinde zorluk yaşadıkları bilinmektedir (63,141).

Literatüre bakıldığında, DEHB'de yürütücü işlevleri değerlendiren oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların çoğu DEHB'li olgularda genel yürütücü işlev bozukluğu olduğunu, bir kısmı sadece bazı alanlarda düşük performans sergilediklerini, bazıları ise normal yürütücü işlev performansı gördüklerini bildirmişlerdir. 83 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, okul çağı DEHB tanılı çocukların tepki ketleme ve sürdürülen dikkat alanlarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede farklılık sergiledikleri; planlama, çalışma belleği ve daha hafif düzeyde olmak üzere bilişsel esneklikte düşük işlev gösterdikleri bildirilmiştir (142). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 8-15 yaş arası 32 DEHB olgusu ile 60 sağlıklı kontrol yürütücü işlevler açısından karşılaştırılmış; DEHB olgularının çalışma belleği performanslarının daha düşük olduğu; bilişsel kontrol ve sözel akıcılık skorlarında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (143). Yakın zamanda yapılan uzunlamasına bir çalışmada ise, 75 DEHB olgusu ile 47 sağlıklı kontrol yürütücü işlevler açısından başlangıçta ve iki yıl sonra karşılaştırılmıştır. Başlangıçta DEHB grubunda çalışma belleği, inhibisyon ve bilişsel esneklik alanlarında anlamlı derecede bozulma olduğu; bu bozulmanın iki yıl sonra yapılan değerlendirmede de devam ettiği saptanmıştır (144).

12 yaş altı DEHB tanılı çocuklar daha çok inhibisyon ve çalışma belleği alanlarında güçlük yaşarken, ergenlik dönemindeki olguların planlama alanında daha belirgin zorluk yaşadığı belirtilmiştir (145). Biederman ve ark. (2008), 6-18 yaş

arasındaki DEHB tanılı kız çocuklarını beş yıl boyunca takip etmişler ve çalışma sonucunda başlangıçta yürütücü işlev bozukluğu olan olguların %81'inde beşinci yılın sonunda da bu bozukluğun devam ettiğini belirtmişlerdir (146).

DEHB tanılı erişkinlerde görülen nöropsikolojik eksikliklerin, çocukluk döneminde görülenlere benzer olduğu; erişkin olguların özellikle çalışma belleği, sürdürülen dikkat ve tepki ketleme alanlarında güçlük yaşadıkları bildirilmiştir (147). Yapılan uzun bir izlem çalışmasında, 140 DEHB tanılı kız olgu ile 88 sağlıklı kız olgu, 6-12 yaş döneminden başlayarak 10 yıllık süre boyunca nöropsikolojik işlevler açısından izlenmiş ve çocukluk dönemi, ergenlik dönemi ve genç erişkinlik dönemi olmak üzere üç kez değerlendirilmiştir. Çalışmada planlama, organizasyon, tepki ketleme, sürdürülen dikkat, çalışma belleği ve bilişsel esneklik alanları değerlendirilmiştir. Üç değerlendirmede de DEHB grubundaki yürütücü işlev bozukluğunun devam ettiği gözlenmiştir. 10. yılın sonunda remisyon gösteren DEHB olguları ile persistan DEHB olguları karşılaştırıldığında yürütücü işlevler açısından anlamlı bir farklılık bulunamamış ancak her iki grup da sağlıklı kontrol grubuna göre daha kötü performans göstermiştir (148).

Sonuç olarak DEHB'li olgularda yürütücü işlev bozukluğu olduğunu; yürütücü işlev bozukluğunun ergenlik ve erişkinlik dönemine kadar devam edebildiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Yürütücü işlevlerin değerlendirilmesinde çok çeşitli alan ve bu alanları değerlendiren çok sayıda nöropsikolojik test bulunmaktadır. Bu durum konu ile ilgili mevcut literatürü derlemeyi zorlaştırır da sonuçta DEHB'li bireylerde pek çok alanda yürütücü işlev bozukluğu görüldüğü ve bu bozuklukların DEHB kliniği ile paralellik gösterdiği bilinmektedir.

DEHB Tedavisinin Yürütücü İşlevler Üzerine Etkisi

DEHB tedavisinde farmakolojik tedavinin etkinliği, olumlu klinik sonuçları ve yürütücü işlevler üzerindeki iyileştirici etkisi yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

Literatürde DEHB tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan metilfenidat ve atomoksetinin yürütücü işlevler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Güncel bir çalışma, 7-13 yaş arası 40 DEHB'li olgu ve 40 sağlıklı kontrol olgusu ile çift kör, plasebo kontrollü çalışma olarak düzenlenmiş; Stroop-like

test ile metilfenidat tedavisi öncesi ve sonrası yürütücü işlevler değerlendirilmiştir. Başlangıç değerlendirilmesinde, DEHB grubunda inhibitör cevaplarda kontrollere göre anlamlı bozukluk olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede ise metilfenidat alan grupta engellenmeye neden olan uyarılara yönelik hataların plasebo grubuna göre anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (9). 2014 yılında Coghill ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasına göre, meta-analize dahil edilen 36 çalışmanın hemen hemen tamamında metilfenidat tedavisinin yürütücü işlevler üzerinde plaseboya göre iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (149). Metilfenidatın yürütücü işlevler üzerine etkisini değerlendiren başka bir çalışmada, 9-13 yaş arasında 15 DEHB tanılı çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve tedavinin 6. ayında yeniden değerlendirilmiştir. Çalışmada yürütücü işlevleri değerlendirmek için Bender Gestalt Görsel-Motor Algı Testi (BGT), Görsel Anlık Bellek Uzamı (GAB), WISC-R ve Stroop Renk ve Kelime Testi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda tedavi sonrasında BGT ve Stroop testinde tedavi öncesine göre düzelme olduğu; WISC-R ve GAB testlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur (8).

Atomoksetinin yürütücü işlevler üzerine etkisini inceleyen 10 haftalık izlem bir çalışmada, DEHB tanılı erişkinler Stroop test performansı açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, atomoksetin tedavisinin Stroop renk-kelime puanlarında anlamlı derecede düzelme sağladığı saptanmıştır (150). 2012 yılında yapılan 8-16 yaş arasında DEHB tanılı 30 erkek çocuğun dahil edildiği 12 haftalık izlem çalışmada, atomoksetinin görsel bellek, dikkat ve okul işlevselliği üzerine etkisi incelenmiştir. 4 veya 12 haftalık atomoksetin tedavisi sonunda her üç parametrede de anlamlı derecede düzelme olduğu gösterilmiştir (151).

İnce Taşdelen ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, 7-12 yaş arası DEHB tanılı 33 olgunun yürütücü işlevleri, atomoksetin ya da oros-metilfenidat alan iki ayrı grup olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucundan hem atomoksetin hem de oros-metilfenidat alan grupta olguların yürütücü işlev performanslarında anlamlı artış olduğu izlenmiştir (7). 7-14 yaş arasında 142 DEHB'li çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, 85 olguya oros-metilfenidat, 57 olguya atomoksetin tedavisi başlanmış; başlangıçta ve tedavi sonrası ebeveyn-öğretmen YİYDDE ölçekleri, Rey Kompleks Figürler Testi, Sayı Dizileri, Hanoi Kuleleri Testi, Sözel Akıcılık Testi, İz Sürme Testi ve Stroop Testi uygulanmıştır. Çalışmanın

sonucunda oros-metilfenidat grubunda başlangıca göre çalışma belleği, ketleme, dikkati kaydırma, sözel akıcılık ve planlamayı içeren tüm performansa dayalı testlerde tedavi öncesine göre belirgin iyileşme gözlenmiştir. Atomoksetin grubunda ise çalışma belleği ve ketleme becerilerinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir. YİYDDE değerlendirmelerinde ise her iki ilaç grubunda da başlangıca göre belirgin iyileşme saptanmıştır (152).

Sonuç olarak, metilfenidat ve atomoksetinin, DEHB'li olgularda görülen yürütücü işlev bozuklukları üzerine olumlu etkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte tedavi kesildikten sonra bu etkinin devam edip etmeyeceğine dair net bir bilgi bulunmamaktadır.

Uyku

Uyku, farkındalığın ve çevresel uyaranlara yanıtın azaldığı, kolaylıkla geri dönebilen ve yaşamın temel öğeleri arasında yer alan periyodik bir süreçtir. Uykunun davranışsal ve fizyolojik belirleyicileri bulunmaktadır. Davranışsal belirleyiciler; hareketliliğin olmaması ya da azalması, gözlerin kapanması, dış uyaranlara cevabın azalması, karakteristik uyku postürü, geri dönüşümlü bilinçlilik kaybıdır. Fizyolojik belirleyiciler ise; elektroensefalografi (EEG), elektrookulografi (EOG) ve elektromyografide (EMG) gözlenen değişimlerdir. Uykuda, uyarana yanıt tamamen kaybolmamıştır; uyuyan birey, uyku sırasında, duyuşsal bilgiyi işlemlemeye devam etmektedir. Anlamlı uyarının, anlamlı olmayan uyarana göre daha fazla olması, uyanmaya neden olmaktadır, örneğin; uyuyan bir kişinin kendi ismini ve uyuyan bir annenin bebeğinin ağlama sesini diğer seslerden daha kolay ayırt edip uyanmasına neden olmaktadır (153).

Uyku-uyanıklıkla ilgili meraklar yüzyıllardır devam etse de bu konudaki çalışmalar 1928'de Hans Berger'in beynin elektriksel aktivitesini kaydetmesiyle uyku-uyanıklık ritmi üzerine yapılan araştırmalar artmıştır (154). 1949 yılında Moruzzi ve Magoun retiküler formasyon temelli çalışmalar ile uyku-uyanıklığın nörofizyolojini saptamışlardır (155). 1952 yılında ise Aserinsky ve Kleitman elektrookulografiyi geliştirmişler ve uykuda göz hareketlerini izleyerek yaklaşık 90-120 dakika aralıklarla ortaya çıkan hızlı göz hareketleri (rapid eye movement-REM) dönemini tanımlamışlardır (156).

Uyku Yapısı

Uyku sırasında EEG, kas tonusu ve göz hareketleri kayıtlarından elde edilen verilere göre iki farklı fizyolojik dönem tanımlanmıştır. Uyku döngüsü Non-REM (NREM)'in dört evresi ve REM uykusu dönemi ile tamamlanır, yaklaşık 90-120 dakika sürer ve gece uykusu boyunca yaklaşık 3-7 kez tekrarlar (157).

- 1. Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movement (REM)) Uykusu:** Bu uyku döneminde düşük amplitüdlü, karışık frekanslı, aktive olmuş ve desenkronize EEG kalıbı gözlenir. Desenkronize EEG'nin sebebi, GABA'erjik nöronların depolarizasyonu ile retiküler nöronların ritmik ateşlenmesinin bozulması ve asenkron talamik relay nöron aktivitesidir. Aynı dönemde hızlı göz hareketleri ve iskelet kaslarında atoni mevcuttur. Kas tonusu olmamasına karşın beynin metabolik aktivitesinin artmış olması nedeniyle 'paradoksal uyku' olarak da adlandırılır. Ergenler ve erişkinlerde ilk REM dönemi uykuya geçtikten 90 dakika sonra görülür ve kısa sürer, uykunun ilerleyen zamanlarında uzamaya başlar. REM dönemi, tüm uykunun yaklaşık %20-25'ini oluşturur. REM uykusu sırasında ayrıntılı, uzun ve hatırlanabilen rüyalar görülür; kan basıncı, kalp atım hızı ve solunum hızında düzensizlik görülebilir, ısı regülasyonu bozulur, penil ereksiyon ve uterusu ritmik kasılmalar oluşabilir. Solunuma yardımcı kaslar devre dışı kalır, solunum diyaframa bağlı hale gelir. REM uykusunun öğrenme, bellek entegrasyon ve konsolidasyonu ve nöroplastisite süreçlerinde rolü olduğu düşünülmektedir (158).
- 2. Non-REM (NREM) Uykusu:** EEG yapısı kortikal nöronların senkronize deşarjları ile üretilen yavaş dalgalarla karakterizedir. Nöronal aktivite ve beyin metabolizması düşüktür. Sempatik aktivite azalır, kan basıncı ve kalp hızı azalır. Kas tonusu ve refleksler normaldir. Görülen rüyalar hatırlanmaz. NREM dönemi tüm uykunun yaklaşık %75-80'ini oluşturur. Dört evreden oluşmaktadır:
 - 1. Evre; uyanıklıktan uykuya geçiş evresidir, gece boyunca da evreler arasında geçiş evresi olarak rol alır. Karışık EEG frekansları gösterir, alfa aktivitesi azalır, toplam uykunun %4-5'ini oluşturur. Kas gerginliği fazladır, uykuya yaklaştıkça azalmaya başlar. İlk birkaç dakikada yavaş göz hareketleri izlenebilir. Yüzeysel uykudur, bu evredeki bireyler kolayca uyandırılır.

- 2. Evre; EEG’de uyku iğcikleri (0-1,5 saniye süren, 12-14 Hertz dalgalar) ve K kompleksi (0,5 saniyeden uzun, yüksek amplitüdlü, bifazik dalgalar) belirir. Uyanma eşiği artar. Uykunun %45-60 gibi büyük bir kısmını oluşturur. Kas tonusu azalmış ve göz hareketleri ortadan kalkmıştır.
- 3. Evre; düşük frekanslı ve senkronize delta dalgaları ile karakterize, orta derinlikte uyku evresidir, toplam uykunun %4-6’sını oluşturur.
- 4. Evre; EEG’de delta dalgaları artar, yavaş aktivite yoğunlaşır. Uykunun en derin olduğu evredir. Tüm uykunun %12-15’ini oluşturur.

Uyku ve Uyanıklığın Düzenlenmesi

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda uyku-uyanıklık döngüsü ikili süreç modeli ile açıklanmıştır. Bu modele göre uyku iki süreçle düzenlenir; homeostatik süreç ve sirkadiyen süreç. Homeostatik süreç önceki uyku ve uyanıklık miktarına bağlıdır, uyanık kalma süresi arttıkça uyku eğilimi artar. Sirkadiyen süreç ise gece ya da gündüz değişimine göre uykuya ya da uyanıklığa eğilimin daha fazla olmasıdır, bu 24 saatlik döngü hipotalamusta bulunan, biyolojik saat olarak görev yapan suprakiazmatik çekirdekler tarafından kontrol edilir (153,159). Suprakiazmatik çekirdeklerdeki bu sürece glutamaterjik NMDA reseptörleri aracılık eder. Suprakiazmatik çekirdekler, çevresel ipuçları (ışık, karanlık vb.), nörotransmitterler ve hormonlar (asetilkolin, melatonin vb.) tarafından düzenlenir.

Uyanıklıkta asetilkolin, serotonin, noradrenalin ve hipokretin, REM uykusu sırasında ise asetilkolin aktiftir, NREM uykusunda ise noradrenalin ve serotonin kısmen aktiftir.

Uyanıklıktan sorumlu bölgeler, retiküler formasyon, bazal ön beyin (kolinerjik), lokus seruleus, dorsal rafe çekirdeği ve posterior hipotalamustur. Uykudan sorumlu bölgeler ise ventrolateral preoptik alan, laterodorsal tegmental nukleus (kolinerjik, REM uykusundan sorumlu) ve pedinkülopontin tegmental nukleustur (160).

Çocuk ve Ergenlerde Uyku ve Uyanıklık Bozuklukları

Normal gelişim gösteren çocuklarda uyku problemleri sıklıkla bildirilir. Kesitsel epidemiyolojik bir çalışmada, okul çağı çocuklarında %25–45 oranında uyku problemleri rapor edilmiştir (10). Süre ya da kalite olarak yetersiz uyumanın bellek, öğrenme, dikkat, davranış ve duygu regülasyonu üzerine olumsuz etkileri göz önünde

bulundurulduğunda uyku bozukluklarının tanınması ve müdahale edilmesi önem arz etmektedir (11).

DSM-5'te yer alan uyku-uyanıklık bozuklukları sınıflandırması aşağıda verilmiştir:

- Uykusuzluk Bozukluğu
- Aşırı Uykululuk Bozukluğu
- Narkolepsi
- Solunumla İlişkili Uyku Bozuklukları
- Sirkadiyen Düzenle İlgili Uyku-Uyanıklık Bozuklukları
- Parasomniler
 - REM Uykusu Dışında Uykudan Uyanma Bozuklukları
 - Karabasan Bozukluğu
 - REM Uykusunda Davranış Bozukluğu
 - Huzursuz Bacak Sendromu
- Maddenin/İlacın Yol Açtığı Uyku Bozukluğu
- Tanımlanmış Diğer Bir Uykusuzluk Bozukluğu
- Tanımlanmamış Uykusuzluk Bozukluğu
- Tanımlanmış Diğer Bir Aşırı Uykululuk Bozukluğu
- Tanımlanmamış Aşırı Uykululuk Bozukluğu
- Tanımlanmış Diğer Bir Uyku-Uyanıklık Bozukluğu
- Tanımlanmamış Uyku-Uyanıklık Bozukluğu

Primer uyku bozukluklarının yanı sıra, uyku bozuklukları çeşitli psikiyatrik bozukluklara eşlik edebilmektedir. Aralarındaki ilişki genellikle çift yönlüdür. Primer uyku bozuklukları, uzun vadede ruhsal bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilir. Aynı zamanda uyku problemleri; depresyon, anksiyete bozuklukları, otizm spektrum bozukluğu, DEHB ve diğer yıkıcı davranım bozuklukları gibi ruhsal bozukluklara da eşlik edebilirler.

Uykunun Değerlendirilmesi

Çocuk ve ergenlerde uyku problemleri ve uyku bozuklukları sık görülse de primer olarak uyku problemi nedeniyle kliniğe başvuru sıklığı daha azdır. Bu nedenle

kliniğe başka nedenlerle başvuran olgularda, psikiyatrik değerlendirme sırasında uyku problemlerinin de sorgulanması önemlidir.

Uyku bozukluğu belirtileri ile başvuran olgularda ayrıntılı fiziksel ve psikiyatrik değerlendirme yapılmalı, anamnezde hem uyku hem de uyanıklık davranış ve alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Değerlendirme sırasında çocuğun içinde bulunduğu gelişimsel-kültürel özellikler göz önünde bulundurulmalıdır (161).

Çocuklardaki uyku problemlerini değerlendirmeye yardımcı yöntemler arasında ebeveyn ve çocuk tarafından doldurulan ölçekler, klinik görüşmeler, uyku günlükleri ve objektif uyku testleri bulunmaktadır.

Uyku günlüğünde; çocuğun yatma zamanı, uykuya dalmasına kadar geçen süre, nerede ve ne şekilde uyuduğu, gece uyanmalarının sıklığı ve süresi, gündüz uykularının zamanı ve süresi, sabah uyanma zamanı ve uykunun toplam süresi kaydedilmesi istenen değişkenlerdir (162).

Ebeveyn ve çocuklar için geliştirilen ölçeklerden Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi, Çocuklarda Uyku Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılanlardır (163–165).

Nesnel değerlendirmenin gerekli olduğu durumlarda ise polisomnografi, aktigrafi, çoklu uyku latansı testi ve kızıl ötesi video kamera kullanılan yöntemlerdir. Polisomnografi; EEG, göz/çene/bacak kaslarının hareketleri, hava akışı, göğüs ve karın hareketleri, oksijen saturasyonu ve EKG'yi içermektedir. Aktigrafi; fiziksel aktivite ve dinlenme döngülerine göre uyku-uyanıklık periyodları, toplam uyku süresi, uyarılma sayısı ve uyku başlangıcının süresini tespit eder. Çoklu uyku latansı testi, gündüz uykululuk halinin düzeyini ölçmeye yaramaktadır. Kızıl ötesi video kamera ise, uyku sırasındaki vücut hareketlerini karanlıkta gözlemleyebilmek için kullanılmaktadır (162).

DEHB’de Uyku Özellikleri

Literatüre bakıldığında DEHB ile uyku problemleri arasındaki ilişkinin yeni bir bilgi olmadığı görülmektedir. 1957 yılında, Laufer ve Denhoff “Hiperkinetik çocukların ebeveynleri gece problemlerinden yakınırırlar ve gün içindeki problemler daha hafiftir.” şeklinde belirtmişlerdir (166). DEHB tanı kriterleri arasında uyku değişiklikleri DSM-III’te de yer almış ancak DEHB’ye spesifik özellikler olmadığı için daha sonra DEHB kriterlerinden çıkarılmıştır (22). Bu durum uyku ve DEHB

ilişkisinin göz ardı edilmesine yol açmıştır. Bir süre ihmal edilen uyku ve DEHB hakkında son yıllarda yapılan çalışmalar artmış ve çeşitli DEHB kılavuzlarında uykunun da değerlendirilmesi önerilmiştir (167).

Uyku problemlerinin, klinik örnekleme DEHB'li çocuk ve ergenlerde %25-55 oranında olduğu, uykuya geçmenin %56 ve uykuyu sürdürme güçlüklerinin %39 oranında görüldüğü bildirilmiştir (12). DEHB tanılı çocukların sabah uyanmakta zorlandıkları, yataktan yorgun olarak kalktıkları, uyku sırasında daha hareketli oldukları, gece sık sık uyandıkları ve gün içerisinde uykuya ilgili sorunlar yaşadıkları gösterilmiştir (168,169). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, DEHB tanısı olan çocukların ailelerinin bildirdiği uyku alışkanlıkları ve uyku sorunları sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. DEHB tanısı olan çocuklarda daha fazla oranda uyku sorunu olduğu ve bu çocukların uyku zamanında gecikme, uykuya dalma gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları, parasomnialar ve gün içinde uykululuk alt ölçeklerinden anlamlı olarak daha fazla puan aldıkları bildirilmiştir (170).

DEHB'li çocuklarda polisomnografi ile uykunun değerlendirildiği çalışmaların sonuçları oldukça tutarsızdır. En yaygın polisomnografi bulgusu uyku sırasında solunum bozuklukları ve hareket oranında artmadır. Genel olarak çalışmaların çoğu DEHB'li olgularda REM döneminin kısa olduğunu ve NREM döneminde sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir fark olmadığını bildirmektedir (171,172). Bununla birlikte REM döneminin daha uzun olduğunu ya da anlamlı bir farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (173,174).

Aktigrafi çalışmaları, DEHB tanılı çocuklarda düzensiz uyku sikluslarının daha fazla görüldüğünü ve uyku ve uyanma saatlerinin tutarsız olduğunu göstermiştir (169).

Cortese ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, 1987-2008 yılları arasında yapılan öznel ve nesnel çalışmalar incelenmiş ve 722 DEHB tanılı çocuk ile 638 sağlıklı çocuk karşılaştırılmıştır. Bu meta-analize dahil edilen öznel çalışmaların sonucuna göre; DEHB tanısı olan çocuklarda yatma zamanı direnci, uykuya dalma güçlükleri, gece uyanmaları, uykuda solunum problemleri, gün içinde uykululuk kontrollere göre daha sık gözlenmiştir. Uyku sırasında huzursuz hareketler, parasomnialar ve uyku süresi bakımından fark bulunmamıştır. Nesnel çalışmaların sonucuna göre; aktigrafi ile ölçülen uykuya dalma

latansı, saatlik uyku evresi değişim sayısı ve apne-hipopne indeksi DEHB'li çocuklarda daha fazla saptanmıştır. DEHB'li çocuklarda, polisomnografide uyku etkinliği daha az; aktigrafide gerçek uyku zamanı daha kısa ve çoklu uyku latansı testinde uykuya dalma süresi ortalaması daha kısa olarak bulunmuştur. Bu parametreler DEHB tanılı çocuklarda uykunun daha fazla bölündüğünü göstermektedir (175).

DEHB alt tipleri ile uyku problemi görülme sıklığı arasında bir ilişki olup olmadığını inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bileşik tipte, dikkat eksikliği ön planda olan tipe göre uyku problemlerinin daha çok görüldüğünü bildiren çalışmaların (176–178) yanı sıra bir çalışmada iki grup arasında uyku problemleri açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (179).

DEHB ve Primer Uyku Bozuklukları

DEHB ile sıklıkla komorbid olarak görülen uyku bozuklukları arasında huzursuz bacak sendromu (HBS) ve uykuda solunum bozukluğu yer alır.

Bir literatür taramasında, DEHB tanılı çocukların %44'ünde HBS ve HBS benzeri semptomlar görüldüğü, HBS tanısı alan çocukların %26'sında DEHB ve benzeri semptomların eşlik ettiği bildirilmiştir (180). DEHB ve HBS birlikteliğinin sık görülmesi, her iki bozukluğun patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin rol aldığını düşündürmektedir. Demir eksikliği de her iki bozuklukta suçlanan diğer bir etmendir. HBS tedavisinde kullanılan dopamin agonistleri ile DEHB belirtilerinde azalmanın olması da bu hipotezi desteklemektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise DEHB hastalarında HBS görülme sıklığı %33.3 olarak bulunmuştur. DEHB'li olgulardan HBS tanısı alanlarda demir eksikliği görülme sıklığının daha fazla olduğu ancak DEHB semptom şiddeti ile HBS görülme sıklığı arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (181).

Bir çalışmada DEHB grubu ile sağlıklı kontrol grubu polisomnografi ile değerlendirilmiş ve uykuda solunum bozukluğunun DEHB grubunda %50, kontrol grubunda %22 oranında olduğu saptanmıştır (182).

Sonuç olarak, DEHB tanılı olgularda uyku problemleri daha fazla görülmektedir ve bu durum uyku süresinin kısılmasına ve yetersiz uykuya sebep olmaktadır. Yetersiz ve düşük kaliteli uyku ise gün içinde uykululuğa ve davranışsal disregülasyona sebep olur ve çocuklarda dikkat, çalışan bellek gibi yürütücü işlevleri

kapsayan nörobilişsel işlevleri etkiler. Dolayısıyla uyku problemleri ve DEHB arasındaki ilişki çift yönlüdür. Uyku problemleri DEHB semptomatolojisini taklit edebilir, altta yatan DEHB semptomlarını alevlendirebilir ve uyku problemlerinin kendisi DEHB ile ilişkili olabilir ya da DEHB nedeniyle artabilir. DEHB tedavisinde kullanılan psikotropik ilaçlar (örn; metilfenidat) da uyku problemlerine yol açabilir. Bu nedenle etkin DEHB tedavi yönetiminde, uyku problemlerinin ele alınması önemlidir (183). Primer uyku bozukluklarının tedavisi dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik semptomlarında iyileşme sağlayabilmektedir (162).

DEHB Tedavisinin Uyku Üzerine Etkisi

DEHB tedavisinde ilk seçenek ilaçlar psikostimülanlar ve atomoksetindir. Özellikle psikostimülan kullanımının DEHB’de uyku problemlerine yol açtığını bildiren çalışmalar mevcuttur (13) ancak metilfenidatın uyku üzerine etkisi net değildir.

Klinik çalışmalar ebeveynlerin metilfenidat tedavisinin en sık ve kalıcı yan etkisi olarak uyku sorunlarından yakındığını göstermektedir (184). Bir çalışmada stimülan tedavisi alan DEHB’li çocuklarda uykuya dalma gecikmesi ve insomnianın tedavi almayan DEHB’li çocuklara göre neredeyse üç kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (185). Metilfenidat ve plasebo alan iki grubu aktigrafi ile karşılaştıran bir çalışmada, uykuya geçiş süresi, uyku etkinliği ve toplam uyku süresi açısından anlamlı farklılıkların olduğu gösterilmiştir (186). 1993’te yapılan başka bir çalışmada ise ilaç kullanan ve kullanmayan çocuklarda uyku problemleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (187).

Sangal ve arkadaşları metilfenidat ve atomoksetinin uyku üzerine etkilerini incelemek için randomize, çift kör bir çalışma dizayn etmiş ve günde 3 kez metilfenidat alan ve günde 2 kez atomoksetin alan olguları aktigrafi ve polisomnografi ile değerlendirmişlerdir. Metilfenidatın uykuya dalma süresini daha belirgin uzattığı aktigrafi ve polisomnografi ile gösterilmiş, hem ebeveyn hem de çocukların kendi bildirimlerine göre atomoksetinin sabah daha kolay kalkmayı ve daha iyi bir uyku kalitesi sağladığı saptanmıştır. Her iki tedavinin de gece uyanma sayısını azalttığı, bu azalmanın metilfenidat ile daha fazla olduğu gösterilmiştir (188).

Metilfenidatın uyku ve uyku yapısı üzerine etkisi yanında, stimülanların günün sonunda etkisinin azalmaya başladığı ve rebound etkinin de normalin üzerinde

artmış bir uyarılmışlık ve hiperaktivite ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Rebound öncesi düşük dozda ilaç eklemenin uykuya dalmayı kolaylaştırdığı bildirilmiştir (189).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez araştırması T.C. S.B. Bolu KHB İzzet Baysal EAH İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğinde Eylül 2018- Eylül 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.07.2019 tarihinde onay alınmıştır (Karar No: 2018/234).

Araştırmamıza Eylül 2018-Kasım 2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Bolu KHB İzzet Baysal EAH İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, 7-18 yaş arasında olan, DEHB tanısı almış ve dahil edilme kriterlerini karşılamış olan 51 olgu katılmıştır.

Çocuklar için araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 7-18 yaş arasında olma
- DSM-5 ve K-SADS'e göre DEHB tanısı almış olmak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak
- Daha önce psikotrop ilaç tedavisi almamış olmak

Çocuk için dışlama kriterleri:

- Kronik tıbbi ve nörolojik hastalıklar
- Komorbid anksiyete bozukluğu, duygudurum bozuklukları, otizm spektrum bozuklukları, öğrenme güçlüğü, travmayla ilişkili bozukluklar, obsesif kompulsif spektrum bozuklukları, zihinsel yetersizlik
- Komorbid karşıt olma/karşı gelme bozukluğu ve davranım bozukluğu dışlama kriterleri arasında değildir

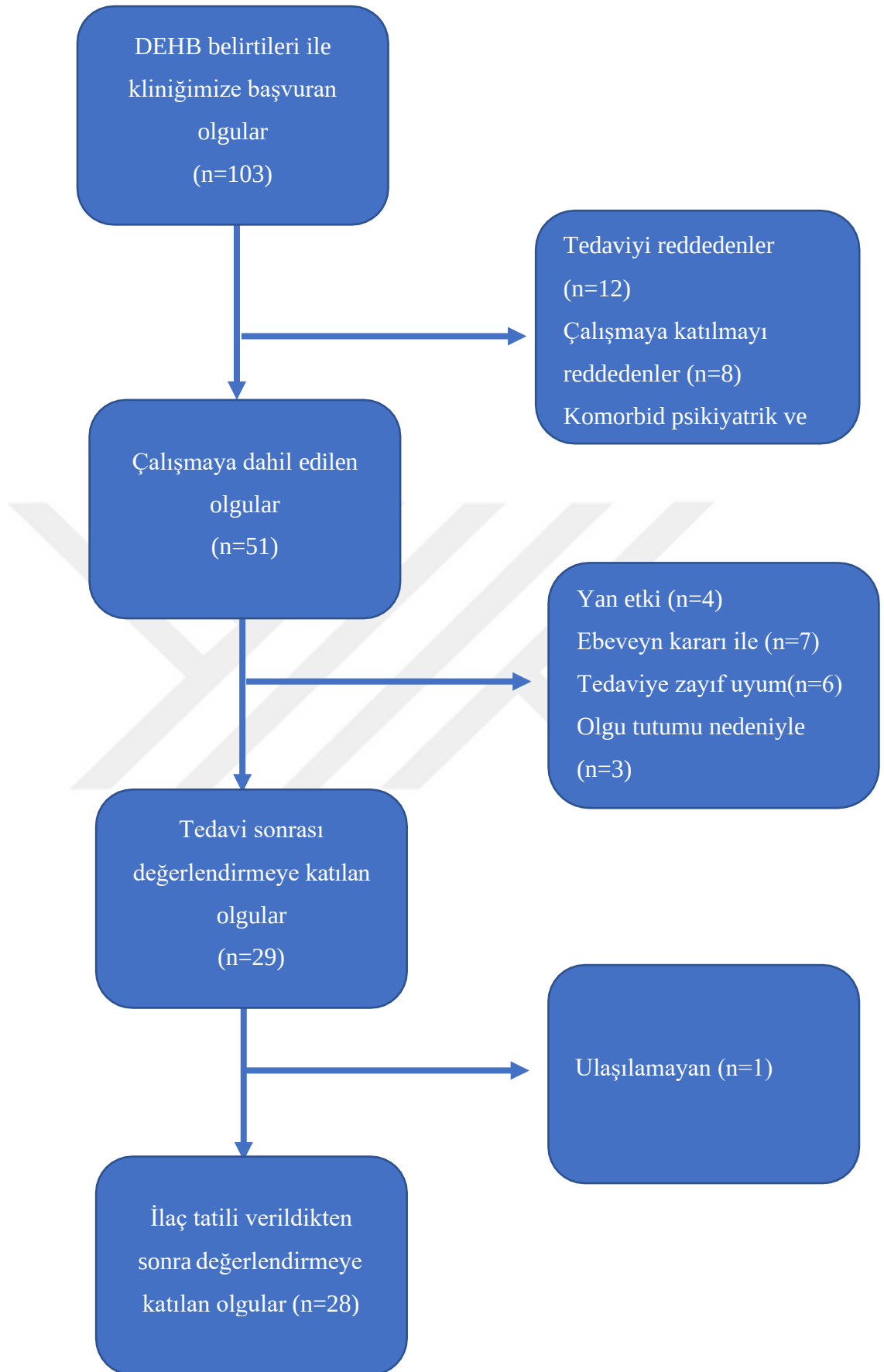
Ebeveynler için dışlama kriterleri:

- Okuduğunu anlayamayacak kadar okuma-yazma bilmeme ya da okuryazar olmaması
- Aktif psikotik bulgularının olması
- Zihinsel yetersizlik tanısının bulunması
- Çalışmaya katılım için onam formunu imzalamaması

Örneklem seçimi için belirtilen tarihler arasında DEHB belirtileri şikayeti ile gelen 103 olgu ile bir çocuk psikiyatristi tarafından ilk görüşme yapılmış ve DSM-5'e göre DEHB tanısı doğrulanmıştır. Bu olgulara tanı, tedavi ve çalışma hakkında

bilgilendirmeler yapılmıştır. Olguların 12 tanesi ilaç tedavisini kabul etmediği için, 8 tanesi çalışmaya katılmayı reddettiği için dışlanmıştır. Kalan 83 olgu ileri değerlendirmeye alınmış, DEHB tanısını doğrulamak ve komorbid psikiyatrik bozuklukları dışlamak için yarı yapılandırılmış bir görüşme olan Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie- SADS- Lifetime Version; K-SADS-PL) ile değerlendirilmiştir. K-SADS-PL ile 7 olguda ayrılık anksiyete bozukluğu, 4 olguda yaygın anksiyete bozukluğu, 4 olguda sosyal anksiyete bozukluğu, 6 olguda depresif bozukluk, 2 olguda yeme bozukluğu, 2 olguda tik bozukluğu eşlik ettiği, klinik muayene sırasında ise 7 olguda özgül öğrenme güçlüğü tanısı olduğu saptanmış olup toplam 32 olguda komorbid psikiyatrik bir bozukluk tespit edilmiştir. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilen 51 olguya nöropsikolojik test olan Stroop testi uygulanmış, ebeveyn ve öğretmen tarafından doldurulacak ölçekler verilmiştir. Araştırmamıza katılmayı kabul ettiklerine dair ebeveynleri ve olguların kendisine onam formu imzalatılmıştır. Değerlendirmeler tamamlandıktan ve onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilen bütün olgulara (n=51) uygun dozda metilfenidat tedavisi başlanmış, ortalama 0,65 mg/kg doza yükseltilmiştir. İzlemde en az 8 hafta boyunca metilfenidat tedavisi kullanan 29 olguya ikinci değerlendirmeler yapılmıştır. Takip sürecinde olguların 22'si (%43) tedaviyi bırakmıştır. 7 olgu (%13.7) ebeveynleri ilacı kesme kararı aldığı için, 6 olgu (%11.7) tedaviye zayıf uyum gösterdikleri için, 4 olgu (%7.8) yan etki nedeniyle, 3 olgu (%5.8) kendi tutumları nedeniyle, 2 olgu (%3.9) ise etki olmaması veya yeterli yanıt alamadıkları için tedaviyi bırakmış ve izlemiden çıkarılmışlardır. Okul döneminin bitmesi ile akademik tatil başlangıcından itibaren metilfenidat tedavisi kesilmiş ve 29 olgu yaz tatilinin sonunda yeniden değerlendirme için çağrılmıştır. Sadece 1 olguya ulaşamadığı için üçüncü değerlendirmeye alınamamıştır. 3. değerlendirme sonunda olgulara metilfenidat tedavisi yeniden başlanmıştır (Figür 1).

Araştırmamız tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra olmak üzere değerlendirmeler ve klinik izlemi içeren prospektif bir kohort çalışmasıdır.



Şekil 1. Çalışmanın akış şeması

Ölçüm Araçları

Sosyo-demografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olan sosyo-demografik veri formunda katılımcıların yaşı, cinsiyeti, sınıfı, DEHB için tedavi alıp almadığı, fiziksel hastalığı olup olmadığı, kardeş sayısı, ailedeki kişi sayısı, ebeveynlerin yaşları, eğitim düzeyleri ve meslekleri, ebeveynlerin fiziksel veya psikiyatrik hastalıkları olup olmadığı ve tanıları sorulmuştur.

Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu (ÇDŞG- ŞY, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children Kiddie- SADS- Lifetime Version; K-SADS-PL)

K-SADS-PL, çocuk ve ergenlerin DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla Kaufman ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (190). Üç bölümden oluşan formun birinci bölümünde çocuğun sosyo-demografik bilgileri, tıbbi durumu, şimdiki şikayeti, geçmişte aldığı psikiyatrik tedaviler, çocuğun okuldaki durumu, ilgi alanları, arkadaş ve aile ilişkileri gibi bilgiler sorgulanmaktadır. İkinci bölümde ise her belirtiyi taramak için sorular yer almaktadır. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa tanıyı doğrulamak için ek belirti listesi sorgulanmaktadır. Tarama görüşmesi ile duygu durum bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, yıkıcı davranış bozuklukları, dışa atım bozuklukları, madde kötüye kullanımı, yeme bozuklukları ve tik bozuklukları değerlendirilebilmektedir. Üçüncü bölüm ise çocuğun değerlendirme yapıldığı zamandaki işlev düzeyini belirlemek amacıyla kullanılan genel değerlendirme ölçeğidir. K-SADS-PL belirtileri "yok", "eşik altı" ve "eşik" şeklinde derecelendirir, tanı konulan bireylerde belirtilerin varlığına ilişkin bilgi verir, belirtilerin şiddetini değerlendirmez. K-SADS-PL, anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul v.b.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2004 yılında yapılmıştır (74).

Klinik Global İzlenim Ölçeği

Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ), Amerikan Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü tarafından geliştirilen ölçek 1976 yılında yayınlanmıştır (191). Gözlemcinin puanladığı bu ölçek, klinik çalışmalarda hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecindeki tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemek amacıyla geliştirilmiştir. KGİÖ, hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetinin değerlendirildiği üç bölümden oluşmaktadır. Araştırmamız süresince tedavi öncesi ve tedaviyi bıraktıktan sonraki dönemde hastalık şiddeti bölümü, tedaviden sonraki dönemde düzelme bölümü kullanılmıştır.

Hastalık şiddeti bölümünde, değerlendirmeye alınan olgu için 1'den 7'ye kadar likert tipi bir derecelendirme yapılır. Bu seçenekler; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif düzeyde hasta, 4=Orta düzeyde hasta, 5=Belirgin düzeyde hasta, 6=Ağır hasta, 7=Çok ağır hasta şeklindedir.

Düzelme bölümünde de müdahale sonrası olgudaki değişimler yine 1 ile 7 arasında derecelendirilir. Bu bölümdeki seçenekler ise; 1=Çok düzeldi, 2=Oldukça düzeldi, 3=Biraz düzeldi, 4=Hiç değişiklik yok, 5=Biraz kötüleşti, 6=Oldukça kötüleşti, 7=Çok kötüleşti şeklindedir (192).

Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu

Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu (CEDÖ), çocukların davranışlarının anne ve babalar tarafından değerlendirilmesi için 1978 yılında geliştirilmiştir ve 48 maddeden oluşmaktadır (67). Bu ölçeğin Türkçe geçerliliği 2007 yılında Dereboy ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçekteki sorular dörtlü likert şeklinde düzenlenmiştir. CEDÖ, dikkat eksikliği (DE), hiperaktivite (HA), karşıt olma/karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğu (DB) alt ölçeklerinden oluşmaktadır (193).

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu

Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği-Kısa Formu (CÖDÖ), öğretmenler tarafından öğrencilerin sınıf içerisindeki davranışlarını değerlendirilmesi için geliştirilmiş, dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranım sorunları alt ölçeklerinden oluşan, 28 maddelik bir ölçektir. Bu ölçeğin Türkçe geçerliliği 2007 yılında Dereboy ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçekteki sorular dörtlü likert şeklinde düzenlenmiştir.

CÖDÖ, dikkat eksikliği (DE), hiperaktivite (HA) ve davranım sorunları (DS) alt ölçeklerinden oluşmaktadır (193,194).

Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi

Çocukların uyku alışkanlıklarını ve uyku ile ilişkili sorunlarını araştırmaya yönelik olarak 2000 yılında Owens ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek toplam 33 maddeden oluşmaktadır (195). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Fiş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçekte yatma zamanı direnci (1, 3, 4, 5, 6, 8. maddeler), uykuya dalmanın gecikmesi (2. madde), uyku süresi (9, 10, 11. maddeler), uyku kaygısı (5, 7, 8, 21. maddeler), gece uyanmaları (16, 24, 25. maddeler), parasomniler (12, 13, 14, 15, 17, 22, 23. maddeler), uykuda solunumun bozulması (18,19,20. maddeler), gün içinde uykululuk (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33. maddeler) şeklinde sıralanabilen sekiz alt ölçek tanımlanmıştır. Ölçek, anne-baba tarafından geriye dönük olarak doldurulmaktadır. Anne-babadan çocuğun uyku alışkanlıklarını bir önceki hafta üzerinden değerlendirmeleri istenmektedir. Ölçekteki maddeler genellikle (belirtilen davranış haftada 5-7 kez oluyorsa): 3, bazen (haftada 2-4 kez oluyorsa): 2 ve nadiren (haftada 0-1 kez oluyorsa): 1 şeklinde kodlanmakta; 1, 2, 3, 10, 11 ve 26. maddeler ters kodlanmaktadır (genellikle: 1, bazen: 2 ve nadiren: 3). 32 ve 33. maddeler de uykusu gelmez: 0, çok uykusu gelir: 1, uyuyakalır: 2 olarak kodlanmaktadır. Toplamda elde edilen 41 puan kesim noktası olarak kabul edilmekte ve bunun üzerindeki değerler ‘klinik düzeyde anlamlı’ olarak değerlendirilmektedir. Ankette ayrıca çocuğun uyku alışkanlıkları (yatma saati, bütün gün boyunca uykuda geçirdiği süre, gece uyandığında uyanık kaldığı süre) ile ilgili açık uçlu üç soru bulunmaktadır (163).

Stroop Testi-TBAG Formu

Stroop testi, ilk olarak Stroop (1935) tarafından deneysel bir görev olarak geliştirilmiştir (196). Stroop Testi-TBAG (TÜBİTAK “Temel Bilimler Araştırma Grubu”) formu, orijinal Stroop testiyle Victoria formunun birleştirilmesinden oluşturulmuştur ve BİLNOT bataryasında yer almaktadır (115,197). Stroop görevi, kişinin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda ve özellikle de bir “bozucu etki” altında değiştirebilme kolaylığını, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini ortaya koyar (198). Dikkati dağıtan uyarıların baskılanmasını (bozucu uyara direnç) ve uygunsuz uyarılara verilecek yanıtı bekletebilme gücünü değerlendirir. Stroop testi frontal lob ve pek çok

beyin bölgesiyle yakından ilişkilidir. Seçici dikkat, odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi (response inhibition), bozucu etkiye direnç (interference control) ve bilgi işleme hızı gibi pek çok bilişsel süreç hakkında bilgi verir (127).

Stroop Testi TBAG Formu; 14.0 cm x 21.5 cm boyutlarında dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerinde rastgele sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Bu kartlar testin uyarıcı maddeleridir ve bu uyarıcılara deneğin tepki vermesi gereklidir. Birinci kartta beyaz zemin üzerinde siyah olarak basılmış renk isimleri, ikinci kartta sözcüğün ifade ettiği renkten farklı renkte basılmış renk isimleri, üçüncü kartta farklı renklerde basılmış daireler, dördüncü kartta ise farklı renklerde basılmış yansız sözcükler bulunmaktadır. İkinci kart tüm testin uyarıcısıdır ve bozucu etkinin ölçüldüğü bölümde kullanılmaktadır. Test dört kartın kullanıldığı sırayla sunulan beş bölümden oluşur. İlk iki bölümde kartlardaki sözcüklerin okunması, son üç bölümde ise sözcük ya da şekillerin renklerinin adlandırılması istenir. İkinci kart ikinci bölümde okuma, beşinci bölümde renk söyleme amacıyla olmak üzere iki kez, diğer kartlar ise bir kez kullanılır. Stroop testi standart kayıt formuna beş bölümden elde edilen tamamlama süreleri, hata ve düzeltme sayıları işlenir. Böylece beş bölümden beş ayrı tamamlama süresi, hata ve düzeltme puanı elde edilmiş olur (197). 5. bölüm bozucu etkinin ortaya çıktığı bölümdür, diğer bölümler okuma ve renk söylemedeki temel düzeylerin belirlendiği kontrol koşulları niteliğindedir (115).

Testin 6–11 yaş grubuna uyarlama çalışması Kılıç ve Koçkar tarafından 2002 yılında, yetişkinler için ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Karakaş tarafından 1999 yılında yapılmıştır. Çocuk örnekleminde test-tekrar test aralığı iki ay olarak belirlenmiştir (115,127,197).

Stroop etkisi, kelimenin yazımında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğu durumda elde edilmektedir. Bu etki, rengi söylemeye odaklanmış olan bireyde; eş zamanlı olarak renk ismini okuma eğiliminin de bulunmasından kaynaklanmaktadır (199). Stroop bozucu etkisi (enterferans) ise, ketleme yapamamaktan, yani renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından dolayı ortaya çıkmaktadır (200). Stroop Testi'nin, bozucu etkiyi ölçtüğü ve dikkat için "altın standart" olduğu belirtilmektedir (198).

Araştırmamızda Stroop Testi TBAG Formu, DEHB’de, bozucu etkiye karşı bir kurulumu sürdürebilme gücü, seçici dikkati ve psikomotor hız gibi bilişsel işlevleri değerlendirmek için tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra olmak üzere üç kez eğitimli bir araştırma görevlisi tarafından uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Bu araştırmada katılımcılardan elde edilen verilerin analizleri SPSS 23 IBM programı kullanılarak yapılmıştır. Bağımlı değişkenler açısından normal dağılıp dağılmadığı incelenmiş ve değişkenlerin normal dağılım göstermediği bulunmuştur. Bundan dolayı analizler için non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Örneklemi oluşturan gruplara ait sosyo-demografik özellikler için tanımlayıcı analizler kullanılmıştır. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonraki dönemde elde edilen değişkenler, çoklu bağımlı değişken oldukları için Friedman testi ile analiz edilmiş, anlamlı bir farklılık görülen analiz sonucunda ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır. İkili karşılaştırmalarda da p değeri için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Tedaviye devam eden grup ve tedaviye devam etmeyen grup arasındaki bağımsız değişkenlerden nicel olanlar Mann-Whitney U testi ile, nitel olanlar Ki-Kare testi (Fisher düzeltmesi ile) ile karşılaştırılmıştır. P değeri 0.05 olarak alınmış ve tüm karşılaştırmalar çift yönlü olarak yapılmıştır.

4 BULGULAR

Bu bölümde, çalışmada yer alan 51 çocuk ve ergenin sosyo-demografik özellikleri, çocuk ve ergenlere uygulanan nöropsikolojik test ile anne, baba ve öğretmenlerine uygulanan ölçeklere ilişkin bulgulara yer verilmiştir.

Sosyo-demografik Verilerle İlgili Bulgular

Belirtilen zaman aralığında yürütülen çalışmamıza DEHB tanılı 51 çocuk ve ergen dahil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen çocuk ve ergenlerin 11 tanesi kız (%21.6), 40 tanesi erkekti (%78.4). Olguların yaş ortanca değeri 9, yaş çeyrekler arası değeri (ÇAD) 3 olarak tespit edilmiştir. Olguların 9'u (%17.6) tek çocukken; 30 olgunun (%58.8) bir kardeşi, 12 olgunun (%23.6) birden fazla kardeşi olduğu görülmektedir. Olguların doğum sıraları incelendiğinde 29'unun (%56.9) ilk çocuk; 18 tanesinin (%35.5) 2. çocuk, 4 tanesinin (%7.9) 3. ve daha sonra doğan çocuklar olduğu görülmektedir. Olguların akademik düzeylerine bakıldığında 32 tanesinin (%62.8) ilkokul düzeyinde, 11 tanesinin (%21.5) ortaokul düzeyinde ve 8 tanesinin (%15,6) lise düzeyinde olduğu görülmektedir. Olguların yıl sonu karne ortalamaları incelendiğinde 21 tanesinin (%41.2) pekiyi, 18 tanesinin (%35.3) iyi, 7 tanesinin (%13.7) orta ve 5 tanesinin (%9.8) geçer not ile sınıfı geçtiği görülmektedir. Olguların aile yapısı incelendiğinde 42 tanesinin (%82.4) çekirdek aile olarak, 9 tanesinin (%17.6) geniş aile olarak yaşadığı görülmektedir. Olguların annelerinin eğitim düzeylerine bakıldığında 1 annenin (%2) okuma yazma bildiği ancak herhangi bir okuldan mezun olmadığı; 13 annenin (%25.5) ilkokul mezunu olduğu; 7 annenin (%13.7) ortaokul mezunu olduğu; 23 annenin (%45.1) lise mezunu olduğu; 7 annenin (%13.7) üniversite ve üzeri eğitim aldığı görülmektedir. Olguların annelerinin mesleklerine bakıldığında 32 annenin (%62.7) ev hanımı olduğu; 11 annenin (%21.6) işçi olarak çalıştığı; 7 annenin (%13.7) memur olarak çalıştığı ve 1 annenin (%2) emekli olduğu görülmektedir. Olguların babalarının eğitim düzeylerine bakıldığında 13 babanın (%25.5) ilkokul mezunu olduğu; 10 babanın (%19.6) ortaokul mezunu olduğu; 16 babanın (%31.4) lise mezunu olduğu; 12 babanın (%23.5) üniversite ve üzeri eğitim aldığı görülmektedir. Olguların babalarının meslekleri incelendiğinde 33 babanın (%64.7) işçi olarak çalıştığı; 10 babanın (%19.6) esnaf olduğu; 7 babanın (%13.7) memur olarak çalıştığı ve 1 babanın (%2) serbest meslekle uğraştığı görülmektedir. Olguların soy geçmiş özellikleri incelendiğinde ise olguların 7

tanisinin (%13.7) ailesinde tanı konulmuş en az bir tane tıbbi hastalık olduğu ve 5 tanesinin ailesinde (%9.8) en az bir tane psikiyatrik hastalık tanısı olduğu görülmektedir.

DEHB Alt Tipleri ve Komorbidite ile İlgili Bulgular

Örnekleme dâhil edilen DEHB tanılı olguların klinik özellikleri incelendiğinde; 38 olgunun (%74.5) “DEHB, Bileşik Tip”; 13 olgunun (%25.5) “DEHB, Dikkat Eksikliği Önde Giden Tip”e ait özellikler gösterdiği bulunmuştur.

Örneklem seçimi sırasında diğer komorbid psikiyatrik bozuklukların aksine, Karşıt Olma/Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) ve Davranım Bozukluğu (DB) dışlama kriterleri arasında mevcut değildi. Örnekleme dâhil edilen olgular, bu bozukluklar açısından incelendiğinde 21 olgunun (%41.2) herhangi bir komorbid hastalık tanısını karşıladığı; 21 olgunun (%41.2) KOKGB tanısını karşıladığı ve 3 olgunun (%5.9) DB tanısını karşıladığı görülmektedir.

Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Gruplar Arası

Değişkenlerin Karşılaştırılması

Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Gruplar Arası Sosyo-Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Belirtilen zaman aralığında DEHB tanısı alan ve çalışmamıza dahil edilen 51 olguya metilfenidat tedavisi başlanmıştır. Ancak takip sürecinde 7 olgu (%13.7) ebeveynleri ilacı kesme kararı aldığı için, 6 olgu (%11.7) tedaviye zayıf uyum gösterdikleri için, 4 olgu (%7.8) yan etki nedeniyle, 3 olgu (%5.8) kendi tutumları nedeniyle, 2 olgu (%3.9) ise etki görmedikleri veya yeterli yanıt alamadıkları için tedaviyi bırakmış ve izlemiden çıkarılmışlardır. İlaç tedavisi altındayken ikinci kez değerlendirilen olgu sayısı 29, ilaç tedavisine ara verildikten 8 hafta sonra yeniden değerlendirilen olgu sayısı 28’dir. İlaç tedavisine yaz tatilinde ara verdikten sonra gelmeyen 1 hastaya ulaşamamıştır. Tedaviye devam eden olguların (n=29) ortalama metilfenidat dozu 0,65 mg/kg’dır. Tablo 4.1.’de çalışmamızda tedaviye devam eden olgular (n=29) ile tedaviye devam etmeyen olguların (n=22) sosyo-demografik verilerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular yer almaktadır.

Tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar, akademik düzey, kardeş sayısı, doğum sırası, anne yaşı ve baba yaşı açısından Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen grup arasında

yaş, akademik düzey, doğum sırası, anne yaşı ve baba yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla: 0.742, 0.575, 0.417, 0.580, 0.782). Tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen grup kardeş sayısı açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir (p=0.045). Tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen grup cinsiyet, anne eğitim düzeyi, anne mesleği ve baba eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla: 0.312, 0.697, 0.579, 0.357).

Tablo 4.1. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen gruplar arası sosyo-demografik verilerin karşılaştırılması

	Tedaviye devam eden grup (n=29)	Tedaviye devam etmeyen grup (n=22)	p
Değişkenler	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	
Yaş*	9 (4)	9 (3.5)	0.742
Akademik düzey*	4 (4.5)	3 (4.3)	0.575
Kardeş sayısı*	2 (1)	2 (1)	0.045
Doğum sırası*	1 (1)	1.5 (1)	0.417
Anne yaşı*	38 (6.5)	34.5 (11.3)	0.580
Baba yaşı*	40 (4.5)	39.5 (11)	0.782
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet**			
Kız	8 (%27.6)	3 (%13.6)	0.312
Erkek	21 (%72.4)	19 (%86.4)	
Anne eğitim düzeyi**			
Okur-yazar	1 (%3.4)	0 (%0)	0.697
İlkokul	6 (%20.7)	7 (%31.8)	
Ortaokul	2 (%6.9)	5 (%22.7)	
Lise	18 (%62.1)	5 (%22.7)	
Üniversite ve üzeri	2 (%6.9)	5 (%22.7)	

Anne meslek**			
Çalışmıyor	18 (%62)	15 (%68.2)	0.579
Çalışıyor	11 (%37.9)	7 (%31.8)	
Baba eğitim düzeyi**			
İlkokul	6 (%20.7)	7 (%31.8)	0.357
Ortaokul	5 (%17.2)	5 (%22.7)	
Lise	11 (%37.9)	5 (%22.7)	
Üniversite ve üzeri	7(%24.1)	5 (%22.7)	

*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. **Ki Kare (Fisher düzeltmesi ile) ve Likelihood Ratio testleri kullanılmıştır, ÇAD: Çeyrekler arası değer.

Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Grupların Hastalık Şiddeti, Conners Ebeveyn ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri, DEHB Alt Tipi ve Komorbidite Açısından Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen tüm olguların tedavi öncesi hastalık şiddeti Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGİÖ) ile değerlendirilmiştir. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen grup KGİÖ açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.380$). Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği (CEDÖ), çocuklarda dikkat eksikliği ve yıkıcı davranım sorunlarını tarayan, anne-baba bildirimine dayalı bir ölçektir. CEDÖ, dikkat eksikliği (DE), hiperaktivite (HA), karışık olma/karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğu (DB) alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen gruplar CEDÖ alt ölçekleri açısından karşılaştırıldığında KOKGB ve DB alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; 0.02, 0.02). Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği (CÖDÖ), çocuklarda dikkat eksikliği ve sınıf içindeki davranım sorunlarını tarayan, öğretmen bildirimine dayalı bir ölçektir. CÖDÖ, dikkat eksikliği (DE), hiperaktivite (HA) ve davranım sorunları (DS) alt ölçeklerinden oluşmaktadır. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen gruplar CÖDÖ alt ölçekleri açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında sadece HA alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.043$).

DEHB alt tipleri açısından tedaviye devam eden ve devam etmeyen gruplar karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.025$). Bu sonuca göre tedaviye devam etmeyen gruptaki olgular, devam eden gruba göre daha fazla bileşik tip DEHB tanısı almıştı. Komorbidite açısından yapılan karşılaştırma sonucunda, tedaviye devam eden ve devam etmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.091$).

Tablo 4.2. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen grupların hastalık şiddeti, Conners Ebeveyn ve Öğretmen Derecelendirme Ölçekleri, DEHB alt tipi ve komorbidite açısından karşılaştırılması

	Tedaviye devam eden grup (n=29)	Tedaviye devam etmeyen grup (n=22)	p
Değişkenler	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	
T0KGİÖ*	4 (1)	4 (1)	0,380
CEDÖ-DE*	6 (3)	7 (2.5)	0.055
CEDÖ-HA*	6 (5.5)	7 (5.3)	0.207
CEDÖ-KOKGB*	4 (6)	8 (5)	0.02
CEDÖ-DB*	6 (6.5)	14.5 (11.3)	0.02
CÖDÖ-DE*	10 (7.5)	11.5 (8)	0.886
CÖDÖ-HA*	5 (10)	11 (8.5)	0.043
CÖDÖ-DS*	4 (12)	9.5 (7.3)	0.212
	n (%)	n (%)	
DEHB tipi**			
Bileşik tip	18 (%62.1)	20 (%90)	0.025
DE önde gelen tip	11 (%37.9)	2 (%9.1)	
Komorbidite**			
Yok	20 (%69)	10 (%45.5)	0.091
Var	9 (%31)	12 (%54.5)	

*Mann-Whitney U testi, **Ki Kare (Fisher düzeltmesi ile) testi kullanılmıştır, T0KGİÖ: Tedavi öncesi Klinik Global İzlenim Ölçeği puanı, CEDÖ: Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği, DE:

Dikkat Eksikliği, HA: Hiperaktivite, KOKGB: Karşıt Olma/Karşı Gelme Bozukluğu, DB: Davranım Bozukluğu, CÖDÖ: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği, DS: Davranım Sorunları.

Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Grupların Stroop Testi-TBAG Formu Açısından Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen tüm olgular Stroop Testi-TBAG Formu ile yürütücü işlev bakımından değerlendirilmiştir. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen gruplar, Stroop testinin 5 bölümünden elde edilen tamamlama süresi, hata sayısı ve düzeltme sayısı açısından Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış ve sonuçlar tablo 4.3.'te gösterilmiştir. Stroop 3 hata sayısı, Stroop 4 hata sayısı ve düzeltme sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla: 0.031, 0.009, 0.020). Bu sonuca göre; tedaviye devam etmeyen gruptaki olguların, devam eden gruptakilere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak Stroop 3 ve Stroop 4'te daha fazla hata yaptığı ve yine istatistiksel olarak anlamlı olarak Stroop 4'te daha fazla düzeltme yaptığı bulunmuştur. Diğer Stroop parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen grupların Stroop testi-TBAG Formu performanslarının karşılaştırılması

	Tedaviye devam eden grup (n=29)	Tedaviye devam etmeyen grup (n=22)	p**
T0-Stroop*	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	
Stroop 1 Tamamlama süresi	13.2 (2.9)	14 (4.3)	0.682
Stroop 1 Hata sayısı	0 (0)	0 (0)	0.541
Stroop 1 Düzeltilme sayısı	0 (0)	0 (0)	0.213
Stroop 2 Tamamlama süresi	14.5 (6.9)	14.9 (5)	0.864

Stroop 2 Hata sayısı	0 (0)	0 (0)	0.630
Stroop 2 Düzeltilme sayısı	0 (0)	0 (0)	0.721
Stroop 3 Tamamlama süresi	21 (7.8)	22 (5.9)	0.732
Stroop 3 Hata sayısı	0 (1)	1 (2)	0.031
Stroop 3 Düzeltilme sayısı	0 (1)	1 (1)	0.121
Stroop 4 Tamamlama süresi	30 (13.1)	28.2 (8.9)	0.718
Stroop 4 Hata sayısı	0 (1)	1 (2)	0.009
Stroop 4 Düzeltilme sayısı	0 (1)	1 (2)	0.020
Stroop 5 Tamamlama süresi	40.3 (13.7)	38.6 (15.5)	0.575
Stroop 5 Hata sayısı	3 (4.5)	3 (3)	0.658
Stroop 5 Düzeltilme sayısı	2 (2)	1.5 (3)	0.522

*T0-Stroop: Tedavi öncesi uygulanan Stroop-TBAG testi, **Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, ÇAD: Çeyrekler arası değer.

Tedaviye Devam Eden ve Devam Etmeyen Grupların Uyku Alışkanlıkları Anketi Açısından Karşılaştırılması

Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA), çocuk uyku alışkanlıkları ve uyku ile ilişkili sorunları değerlendiren, uyku zamanı direnci, uykuya dalma gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları, parasomnialar, uykuda solunum bozulması ve gün içinde uykululuk olmak üzere sekiz alt ölçekten oluşan bir ölçektir. Bu ölçek, çalışmamıza dahil edilen tüm olgulara uygulanmış ve sekiz alt

ölçeği bakımından tedaviye devam eden ve devam etmeyen gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Mann-Whitney U testi ile değerlendirilen uyku parametreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Tedaviye devam eden ve devam etmeyen grupların Uyku Alışkanlıkları Anketi alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

	Tedaviye devam eden grup (n=29)	Tedaviye devam etmeyen grup (n=22)	p*
ÇUAA alt ölçekleri	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	
Uyku zamanı direnci	9 (6.5)	10.5 (6.3)	0.909
Uykuya dalma gecikmesi	1 (1)	1 (1)	0.575
Uyku süresi	4 (2)	3 (2)	0.196
Uyku kaygısı	6 (4.5)	6 (4.5)	0.823
Gece uyanmaları	3 (2)	3.5 (2)	0.917
Parasomnialar	9 (4)	9 (1.5)	0.945
Uykuda solunum bozulması	3 (0)	3 (0.3)	0.337
Gün içinde uykululuk	16 (8)	17 (4)	0.841

*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ÇUAA: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi, ÇAD: Çeyrekler arası değer.

Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve İlaç Tatili Verildikten Sonra Değerlendirilen Hastalık Şiddeti ile İlgili Bulgular

DEHB tanısı alan ve çalışmamıza dahil edilen tüm olgular, tedavi öncesi, en az 8 hafta ilaç tedavisi aldıktan sonra ve ilaç tatili verildikten sonra olmak üzere 3 kez hastalık şiddeti ve düzelme açısından KGİÖ ile değerlendirilmiştir. Olguların tedavi öncesi KGİÖ ile değerlendirilmesinde 19 olgunun (%37.3) “Hafif Düzeyde Hasta”; 25 olgunun (%49) “Orta Düzeyde Hasta” ve 7 olgunun (%13.7) “Belirgin Düzeyde Hasta” olduğu bulunmuştur. Olguların en az 8 hafta boyunca ilaç tedavisi aldıktan sonraki değerlendirmelerinde, 10 olgunun (%34.5) “Çok düzeldi”; 11 olgunun (%37.9) “Oldukça düzeldi” ve 8 olgunun (%27.6) “Biraz düzeldi” olarak

derecelendirildiği görülmektedir. İlaç tedavisine ara verdikten sonra yapılan değerlendirmede, 15 olgunun (%53.6) “Hafif Düzeyde Hasta”; 12 olgunun “Orta Düzeyde Hasta” ve 1 olgunun “Belirgin Düzeyde Hasta” olduğu görülmektedir.

Tedavi öncesi, en az 8 hafta ilaç tedavisi aldıktan sonra ve ilaç tedavisine ara verdikten sonra olmak üzere yapılan KGİÖ değerlendirmelerinin Friedman testi ile yapılan üçlü karşılaştırmada, puanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu anlamlı farkın hangi iki ölçüm arasındaki farktan kaynaklandığını incelemek için Wilcoxon testi ile ikili karşılaştırma yapılmıştır. İkili karşılaştırmalara bakıldığında; tedavi öncesi KGİÖ puanlarının, ilaç tedavisi altındaki KGİÖ puanlarından istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu ($p<0.001$); ilaç tedavisi altındaki KGİÖ puanlarının, ilaç tedavisine ara verildikten sonraki KGİÖ puanlarından istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu ($p<0.001$) ve tedaviye hiç başlamadan önceki KGİÖ puanlarıyla ilaç tedavisine ara verildikten sonraki KGİÖ puanlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,059$).

Tablo 4.5. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra değerlendirilen hastalık şiddetlerinin karşılaştırılması

	T0* (n=51)	T1** (n=29)	T2*** (n=28)	p****		
	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	T0-T1	T1-T2	T0-T2
KGİÖ puanı	4 (1)	2 (2)	3 (1)	<0.001	<0.001	0.059

*Tedavi öncesi, **Tedavi sonrası, ***İlaç tatili verildikten sonra, ****Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir, ÇAD: Çeyrekler arası değer.

Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve İlaç Tatili Verildikten Sonra Uygulanan Connors Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği ile İlgili Bulgular

CEDÖ, çalışmamıza dahil edilen olgular için tedavi öncesi, en az 8 hafta ilaç tedavisi kullandıktan sonra ve ilaç tatili verildikten sonra olmak üzere üç kez uygulanmıştır. Tedavi öncesi (T0), tedavi sonrası (T1) ve ilaç tatili verildikten sonra (T2) CEDÖ alt ölçek puanları Friedman testi ile karşılaştırılmış ve aralarında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$). Bu anlamlı farklılığın kaynağını belirlemek için T0, T1 ve T2 CEDÖ alt ölçekleri arasında Wilcoxon testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu sonuçlara göre, tedavi sonrası CEDÖ-DE alt ölçek puanlarının, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası arasında CEDÖ-HA, CEDÖ-KOKGB ve CEDÖ-DB alt ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla: 0.226, 0.554, 0.829). Tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonraki CEDÖ alt ölçek puanları incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve ilaç tatili verildikten sonraki CEDÖ alt ölçek puanları incelendiğinde; ilaç tatili verildikten sonraki CEDÖ-DE puanının, tedavi öncesi CEDÖ-DE puanından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Tedavi öncesi ve ilaç tatili verildikten sonraki CEDÖ-HA, CEDÖ-KOKGB ve CEDÖ-DB alt ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla: 0.074, 0.386, 0.083).

Tablo 4.6. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

	T0*	T1**	T2***	P****		
CEDÖ/Alt ölçekler	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	T0-T1	T1-T2	T0-T2
CEDÖ-DE	6 (3)	4 (3.8)	4 (2.8)	<0.001	0.685	<0.001
CEDÖ-HA	6 (5)	5 (3)	4 (3)	0.226	0.832	0.074
CEDÖ-KOKGB	4 (6)	3 (2.8)	3 (3.5)	0.554	0.563	0.386
CEDÖ-DB	6 (6.8)	5 (5)	4 (5.8)	0.829	0.323	0.083

*Tedavi öncesi, **Tedavi sonrası, ***İlaç tatili verildikten sonra, ****Wilcoxon testi kullanılmıştır, CEDÖ: Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği, DE: Dikkat Eksikliği, HA: Hiperaktivite, KOKGB: Karşıt Olma/Karşı Gelme Bozukluğu, DB: Davranım Bozukluğu, ÇAD: Çeyrekler arası değer.

Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Uygulanan Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği ile İlgili Bulgular

CÖDÖ, çalışmamıza dahil edilen olgulara tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki kez uygulanmıştır. İzlemdeki üçüncü değerlendirme eğitim-öğretim dönemi başlamadan hemen önce yapıldığı için öğretmen gözlemi üçüncü kez elde edilememiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası uygulanan CÖDÖ'nün alt ölçekleri incelendiğinde, tedavi öncesi CÖDÖ-DE ve CÖDÖ-DS alt ölçek puanlarının tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (p değerleri sırasıyla: 0.014, 0.012). CÖDÖ-HA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.053).

Tablo 4.7. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası uygulanan Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

	T0*	T1**	T0-T1
CÖDÖ/Alt Ölçekler	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	P****
CÖDÖ-DE	11 (8)	7.5 (5.8)	0.014
CÖDÖ-HA	8 (10)	4 (7)	0.053
CÖDÖ-DS	8 (11)	4 (6)	0.012

*Tedavi öncesi, **Tedavi sonrası, ***Wilcoxon testi kullanılmıştır, CÖDÖ: Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği, DE: Dikkat Eksikliği, HA: Hiperaktivite, DS: Davranım Sorunları, ÇAD: Çeyrekler arası değer.

Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve İlaç Tatili Verildikten Sonra Uygulanan Stroop Testi-TBAG Formu ile İlgili Bulgular

Stroop Testi-TAG Formu, 5 bölümden oluşmaktadır ve her bölüm için tamamlama süresi, hata sayısı ve düzeltme sayısı hesaplanmaktadır. Çalışmamızda yürütücü işleri değerlendirmek amacıyla, olgulara tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra olmak üzere üç kez uygulanmıştır. Tedavi öncesi (T0), tedavi sonrası (T1) ve ilaç tatili verildikten sonra (T2) uygulanan Stroop testlerine ait

tamamlama süresi, hata sayısı ve düzeltme sayısı Friedman testi ile karşılaştırılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Bu farkın kaynağını anlamak için T0, T1 ve T2 Stroop parametreleri arasında Wilcoxon testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası Stroop tamamlama süreleri incelendiğinde, tedavi öncesi hesaplanan Stroop 1, Stroop 2, Stroop 3, Stroop 4 ve Stroop 5 tamamlama sürelerinin tedavi sonrası hesaplanan sürelerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur (p değerleri sırasıyla: $p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası Stroop hata sayısı ve düzeltme sayılarına bakıldığında ise; olguların tedavi sonrası, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede Stroop 3'te daha az düzeltme yaptıkları, Stroop 5'te daha az hata yaptıkları ve düzeltme yaptıkları saptanmıştır (p değerleri sırasıyla: $p=0.047$, $p=0.005$, $p=0.007$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası uygulanan Stroop testinin diğer parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonraki Stroop tamamlama süreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak yine anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonraki hata ve düzeltme sayılarına bakıldığında, olguların ilaç tatili verildikten sonra tedavi sonrasına göre Stroop 3'te istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla düzeltme yaptıkları ve Stroop 5'te daha fazla hata yaptıkları bulunmuştur (p değerleri sırasıyla: $p=0.032$, $p=0.037$). Tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan Stroop testinin diğer parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tedavi öncesi ve ilaç tatili verildikten sonraki Stroop tamamlama süreleri karşılaştırıldığında ise, ilaç tatili verildikten sonra tedavi öncesine göre Stroop 1, Stroop 2, Stroop 3 ve Stroop 5 tamamlama sürelerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu; Stroop 4 tamamlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla: $p<0.001$, $p=0.036$, $p=0.040$, $p=0.002$, $p=0.127$). Tedavi öncesi ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan Stroop testinde olguların yaptığı hata sayıları ve düzeltme sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 4.8. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan Stroop testi-TBAG Formu performanslarının karşılaştırılması

	T0*	T1**	T2***	P****		
	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	T0-T1	T1-T2	T0-T2
Stroop 1 süre	13.2 (4.7)	11.6 (3.6)	12.3 (3.3)	0.000	0.785	<0.001
Stroop 2 süre	14.5 (5.3)	12 (5.3)	12.8 (6.9)	0.002	0.849	0.036
Stroop 3 süre	21.6 (7)	17.8 (8.7)	17.9 (9.6)	0.000	0.245	0.040
Stroop 4 süre	29 (11.3)	24 (13.1)	24.4 (16)	0.002	0.381	0.127
Stroop 5 süre	39 (17.2)	32 (15.5)	33.1 (17)	0.000	0.873	0.002
Stroop 1 hata sayısı	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.102	0.157	0.221
Stroop 1 düzeltme sayısı	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.317	0.157	0.564
Stroop 2 hata sayısı	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.739	0.480	0.417
Stroop 2 düzeltme sayısı	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.564	0.317	0.705
Stroop 3 hata sayısı	0 (2)	0 (0)	0 (1)	0.304	0.183	0.977

Stroop 3 düzeltme sayısı	0 (1)	0 (0)	0 (1)	0.047	0.032	0.660
Stroop 4 hata sayısı	1 (1)	0 (1)	1 (1.8)	0.765	0.064	0.206
Stroop 4 düzeltme sayısı	0 (1)	0 (1)	0.5 (1)	0.796	0.070	0.142
Stroop 5 hata sayısı	3 (3)	1 (1.5)	2 (4.8)	0.005	0.037	0.868
Stroop 5 düzeltme sayısı	2 (2)	1 (1.5)	1 (3)	0.007	0.221	0.162

*Tedavi öncesi, **Tedavi sonrası, ***İlaç tatili verildikten sonra, ****Wilcoxon testi kullanılmıştır,
ÇAD: Çeyrekler arası değer.

Tedavi Öncesi, Tedavi Sonrası ve İlaç Tatili Verildikten Sonra Uygulanan Uyku Alışkanlıkları Anketi ile İlgili Bulgular

Çalışmamıza dahil olan olgular için tedavi öncesi (T0), tedavi sonrası (T1) ve ilaç tatili verildikten sonra (T2) olmak üzere üç kez uygulanmıştır. T0, T1 ve T2’de uygulanan Uyku Alışkanlıkları Anketinin tüm alt ölçekleri Friedman testi ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.001$). Bu farkın kaynağını saptamak için ÇUAA’nın alt ölçekleri arasında Wilcoxon testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında uygulanan ÇUAA’nın alt ölçeklerine bakıldığında, sadece parasomnialar alt ölçek puanının tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu; diğer alt ölçek puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir ($p=0.026$). Tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan ÇUAA’nın alt ölçekleri incelendiğinde, alt ölçekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tedavi öncesi ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan ÇUAA’nın alt ölçeklerine bakıldığında ise, sadece gün içinde uykululuk alt ölçek puanının tedavi öncesinde ilaç tatili verildikten sonraya göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0.002$); diğer alt ölçek puanları arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.9. Tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verildikten sonra uygulanan Uyku Alışkanlıkları Anketi alt ölçek puanlarının karşılaştırılması

	T0*	T1**	T2***	P****		
	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	Ortanca (ÇAD)	T0-T1	T1-T2	T0-T2
Uyku zamanı direnci	9 (6.8)	10 (4)	9.5 (6.5)	0.517	0.472	0.850
Uykuya dalma gecikmesi	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0.868	0.822	0.701
Uyku süresi	4 (2)	4 (2.8)	4 (2)	0.766	0.958	0.609
Uyku kaygısı	6.5 (4.5)	6 (4)	7 (4.8)	0.728	0.221	0.808
Gece uyanmaları	3 (2)	3 (1.8)	3 (2)	0.140	0.341	0.604
Parasomnialar	9 (4)	7.5 (2)	7 (3)	0.026	0.219	0.330
Uykuda solunum bozulması	3 (0)	3 (1)	3 (0)	0.083	0.075	0.336
Gün içinde uykululuk	16 (8.5)	16 (8)	13 (6.8)	0.0173	0.071	0.002

*Tedavi öncesi, **Tedavi sonrası, ***İlaç tatili verildikten sonra, ****Wilcoxon testi kullanılmıştır,

ÇAD: Çeyrekler arası değer.

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan DEHB tanılı çocukların cinsiyet dağılımına baktığımızda, kızların oranı %21.6, erkeklerin oranı %78.4 ve kız/erkek oranı ¼ olarak bulunmuştur. DEHB prevalansı hakkında dünya genelinde yapılan çalışmalarda, örnekleme göre bu oran 1/3-1/9 arasında değişmektedir (28). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında DEHB prevalansının erkeklerde kızlara göre 2.45 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise DEHB'nin erkek çocuklarda kız çocuklara göre 2.8 kat fazla görüldüğü saptanmıştır (33). Çalışmamızda DEHB'nin cinsiyet dağılımına ilişkin bulgular hem dünya geneli hem de Türkiye'de yapılan çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda yer alan DEHB'li olguların alt tiplere göre dağılımında DEHB-bileşik tipin en sık (%74.5), DEHB-dikkat eksikliği baskın tipin ikinci sıklıkta (%25.5) görüldüğü bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada dünya genelinde en sık görülen DEHB alt tipinin dikkat eksikliği baskın tip olduğu, ikinci sıklıkta bileşik tipin görüldüğü ve en az sıklıkta hiperaktivite ve dürtüsellik baskın alt tipin olduğu belirtilmiştir (30). Ülkemizde yapılan bir çalışmanın sonucunda DEHB olgularının %69.8'inin bileşik tip, %28.3'ünün dikkat eksikliği baskın tip ve % 1.9'unun hiperaktivite-dürtüsellik baskın tip olduğu bildirilmiştir (33). Dünya genelinde DEHB-dikkat eksikliği baskın tipin prevalansı daha fazlayken çalışmamızda da belirtildiği gibi Türkiye'de yapılan çalışmalarda DEHB-bileşik tipin daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Bu durum ebeveynlerin ve öğretmenlerin hiperaktivite ve dürtüsellik belirtilerinden daha fazla rahatsızlık duyması ve bu belirtiler nedeniyle daha sık çocuk psikiyatri polikliniğine başvurmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda DEHB komorbiditesine yönelik bulgulara bakıldığında %41.2 oranında Karşıt Olma/ Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB)'nin ve %5.9 oranında Davranım Bozukluğu (DB)'nin eşlik ettiği saptanmıştır. Literatüre baktığımızda, 2009 yılında yapılan bir çalışmada, 5.5-18 yaş arası DEHB'li olgularda %73 oranında en az bir psikiyatrik komorbiditenin olduğu, en sık %54.1 oranıyla KOKGB'nin eşlik ettiği ve DB'nin ise %9.9 oranında görüldüğü bildirilmiştir (201). Ülkemizde yapılan geniş örneklemli bir çalışmada, DEHB'li çocukların %56.3'ünde en az bir psikiyatrik komorbiditenin bulunduğu, en sık eşlik eden bozuklukların KOKGB (%37.4) ve DB (%7.6) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada DEHB'ye eşlik eden diğer bozuklukların

depresif bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları, Asperger sendromu ve Tourette bozukluğu olduğu belirtilmiştir (77). Çalışmamızda bulunan DEHB'ye komorbid KOKGB ve DB oranlarının literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamız, uzunlamasına bir araştırma olarak dizayn edilmiştir. DEHB tanısı alan ve metilfenidat tedavisi başlanılan olgular en az 8 hafta sonra yeniden değerlendirilmiştir. Takip sürecinde olguların 22'si (%43) tedaviyi bırakmışlardır. 7 olgu (%13.7) ebeveynleri ilacı kesme kararı aldığı için, 6 olgu (%11.7) tedaviye zayıf uyum gösterdikleri için, 4 olgu (%7.8) yan etki nedeniyle, 3 olgu (%5.8) kendi tutumları nedeniyle, 2 olgu (%3.9) ise etki olmaması veya yeterli yanıt alamadıkları için tedaviyi bırakmış ve izlemiden çıkarılmışlardır. Riera ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir meta-analiz çalışmasında olguların %19.7'sinin tedaviyi bıraktığı bildirilmiş, yan etki oranı %4.5 ve etki olmama oranı %5 olarak saptanmıştır (202). Yapılan başka bir sistematik gözden geçirme çalışmasında, çocuk ve ergenlerde ilaç tedavisini bırakmanın en sık nedenlerinin etki olmaması (%68) ve görülen yan etkiler (%68) olduğu bildirilmiştir (203). Çalışmamızda ilacı bırakma oranları görece fazla orandadır ve en sık neden olarak ebeveynin ilacı kesme isteği saptanmıştır. Bunun nedeni olarak değerlendirmeler sırasında genellikle tek ebeveynle görüşme yapılması ve olguların sadece bir ebeveynine tanı ve tedaviyle ilgili psikoeğitim verilmesi ve ebeveynlerin tedaviye yönelik ön yargılarıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, akademik düzey, doğum sırası, anne-baba yaşı, anne-baba eğitim düzeyi ve anne-baba mesleği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DEHB tedavisini bırakma ile ilgili yapılan başka bir çalışmada, tedaviye devam edenler ve tedaviye devam etmeyenler arasında yaş, cinsiyet gibi sosyo-demografik değişkenlerle ilgili anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (204). Bu açıdan çalışmamızın bulgularıyla benzerdir. Çalışmamızda sadece kardeş sayısı tedaviye devam etmeyen grupta anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Tedaviye devam etmeyen gruptaki kardeş sayısının daha fazla olması, ailelerin kardeşlere daha fazla zaman ayırması ve bundan dolayı tedaviye devam etmemeleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar arasında hastalık şiddetinin değerlendirildiği KGIÖ puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar arasında CEDÖ puanlarına göre KOKGB ve DB alt ölçekleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. CÖDÖ puanlarına göre sadece HA alt ölçeği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar, DEHB alt tipleri açısından karşılaştırıldığında, tedaviye devam etmeyen gruptaki olgularda DEHB-bileşik tipin daha fazla görüldüğü bulunmuştur. Tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar arasında komorbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedaviye devam eden ve etmeyen gruplar arasında klinisyen tarafından değerlendirilen hastalık şiddeti ve komorbiditeler arasında farklılık bulunmazken, ebeveyn ya da öğretmen bildirimine dayalı ölçeklerde farklı bulgular olması bildirime dayalı ölçeklerin daha az objektif veri sunmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar Stroop testinin 5 bölümünden elde edilen tamamlama süresi, hata sayısı ve düzeltme sayısı açısından ile karşılaştırılmıştır. Tedaviye devam etmeyen gruptaki olguların, devam eden gruptakilere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak Stroop 3 ve Stroop 4'te daha fazla hata yaptığı ve yine istatistiksel olarak anlamlı olarak Stroop 4'te daha fazla düzeltme yaptığı bulunmuştur. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA), çalışmamıza dahil edilen tüm olgulara uygulanmış ve sekiz alt ölçeği bakımından tedaviye devam eden ve devam etmeyen gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Gruplar arasında uyku alt ölçekleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular ışığında tedaviye devam etme ve bırakmanın uyku ve yürütücü işlevler üzerine fazla bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamıza katılan tüm olgular, tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verdikten sonra olmak üzere 3 kez hastalık şiddeti ve düzelme açısından KGIÖ ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası KGIÖ puanlarına bakıldığında; olguların tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre anlamlı derecede düzelme gösterdiği bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, DEHB tanılı olgular DEHB-dikkat eksikliği baskın tip ve DEHB- bileşik/hiperaktivite ve dürtüsellik baskın tip olmak üzere iki gruba ayrılarak, 1 yıllık metilfenidat tedavisinin davranış değişikliği ve KGIÖ ile

değerlendirilen hastalık şiddeti üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da her iki DEHB grubunda metilfenidat tedavisinin KGIÖ puanlarında iyileşme sağladığı ve düzelme oranı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (205). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, KGIÖ ile değerlendirildiğinde 8 haftalık lisdexamfetamin ve OROS metilfenidat tedavisi alan olguların plasebo grubuna göre anlamlı derecede daha fazla düzeldiği bulunmuştur (206). Çalışmamızda tedavi sonrası KGIÖ puanlarının, ilaç tatili verdikten sonraki KGIÖ puanlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu ve tedaviye hiç başlamadan önceki KGIÖ puanlarıyla ilaç tatili verdikten sonraki KGIÖ puanlarının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Wilens ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada, 177 ergen 4 hafta OROS metilfenidat tedavisi aldıktan sonra, olgular 2 hafta boyunca OROS metilfenidat ve plasebo alan iki gruba randomize edilmiştir. 2 hafta sonunda OROS metilfenidat grubundaki olguların, plasebo alan olgulara göre KGIÖ puanlarına göre anlamlı derecede daha fazla düzeldikleri bildirilmiştir (207). Bu çalışmanın sonucunda da çalışmamızın bulgularıyla uyumlu olarak, metilfenidat tedavisine ara verilmesi ile hastalık şiddetinin artabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda CEDÖ, ebeveynler tarafından tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verdikten sonra olmak üzere üç kez doldurulmuştur. Tedavi sonrası CEDÖ-DE alt ölçek puanlarının, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu, diğer üç alt ölçekte anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Tedavi sonrası ve ilaç tatili verdikten sonraki CEDÖ alt ölçek puanları incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve ilaç tatili verdikten sonraki CEDÖ alt ölçek puanları incelendiğinde; ilaç tatili verdikten sonraki CEDÖ-DE puanının, tedavi öncesi CEDÖ-DE puanından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu, diğer üç alt ölçekte anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur. CÖDÖ ise üçüncü değerlendirme yaz tatilinde yapıldığı için öğretmenler tarafından tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki kez doldurulmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası uygulanan CÖDÖ'nün alt ölçekleri incelendiğinde, tedavi öncesi CÖDÖ-DE ve CÖDÖ-DS alt ölçek puanlarının tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu, CÖDÖ-HA puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmamıştır. Literatürde tedavi

etkinliğinin ebeveyn ve öğretmen bildirimine dayalı ölçeklerle değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur. MTA (Multimodal Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder) çalışmasında DEHB tanılı olgular kombine tedavi, ilaç tedavisi, davranışçı tedavi ve toplum temelli bakım alan olgular olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. CEDÖ ve CÖDÖ tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılmış ve kombine tedavi ve ilaç tedavisi, davranışçı tedavi ve plaseboya göre üstün olduğu bulunmuş ve kombine tedavi ile ilaç tedavisi arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (100). Yapılan bir çalışmada 6-12 yaş arası DEHB tanılı çocuklar uzun etkili metilfenidat, kısa etkili metilfenidat ve plasebo alanlar olarak üç gruba ayrılarak 4 hafta boyunca izlenmişlerdir. Ebeveyn ve öğretmenler tarafından tedavi öncesi ve sonrası Swanson, Nolan ve Pelham-IV (SNAP-IV) ve IOWA (Inattention/Overactivity with Aggression) Conners Derecelendirme Ölçeği doldurulmuştur. Hem ebeveyn hem de öğretmen tarafından doldurulan SNAP-IV ve IOWA Conners Derecelendirme Ölçeği puanlarının her iki metilfenidat grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (208). Çalışmamızda tedaviyle sadece CEDÖ-DE, CÖDÖ-DE ve CÖDÖ-DS alt ölçeklerinde anlamlı olarak düzelme olması örneklem sayısının az olmasıyla, aynı zamanda öğretmenlerin ebeveynlere göre daha objektif olmasıyla açıklanabilir. Literatürde ilaç tatili ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Martin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada haftada yedi gün metilfenidat alan DEHB’li bir grup ile metilfenidat tedavisine hafta sonu plasebo ile ara veren DEHB’li grup 4 hafta boyunca izlenmiş, iki grupta da ebeveyn ve öğretmen tarafından doldurulan ölçek puanlarına göre tedavinin etkin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hafta sonu ilaç tatili verilmesi insomnia ve iştah kaybı gibi yan etkilerin daha az olmasıyla ilişkili bulunmuştur (16). Bu çalışma sonuçlarına benzer şekilde, çalışmamızda semptom şiddeti ve tedavi etkinliği ebeveyn ve öğretmenler tarafından doldurulan ölçeklerle değerlendirildiğinde, ilaç tatilinin tedavi etkinliği üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuştur.

Stroop Testi-TAG Formu, 5 bölümden oluşmaktadır ve her bölüm için tamamlama süresi, hata sayısı ve düzeltme sayısı hesaplanmaktadır. Bu test bozucu etkiye karşı bir kurulumu sürdürebilme gücü, seçici dikkat, odaklanmış dikkat ve psikomotor hız gibi değişkenleri belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Seçici dikkat 2. ve 4. bölümde, odaklanmış dikkat 1. ve 3. bölümde ve dikkat kontrolü/enterferans

direnci 5. bölümde ölçülür (127). Çalışmamızda yürütücü işleri değerlendirmek amacıyla, olgulara tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verdikten sonra olmak üzere üç kez uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Stroop tamamlama süreleri incelendiğinde, olguların tedavi sonrası tedavi öncesine göre 5 bölümü de daha kısa sürede tamamladıkları bulunmuştur. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası Stroop hata sayısı ve düzeltme sayılarına bakıldığında ise; olguların tedavi sonrası, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede Stroop 3'te daha az düzeltme yaptıkları, Stroop 5'te daha az hata yaptıkları ve düzeltme yaptıkları saptanmıştır. Literatüre baktığımızda DEHB'li olgularda görülen yürütücü işlev bozukluklarını ve DEHB tedavisinin yürütücü işlev bozukluklarına etkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Geniş kapsamlı bir meta-analizde, okul çağı DEHB tanılı çocukların tepki kitleme ve sürdürülen dikkat alanlarında, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede farklılık sergiledikleri; planlama, çalışma belleği ve daha hafif düzeyde olmak üzere bilişsel esneklikte düşük işlev gösterdikleri bildirilmiştir (142). Yapılan başka bir çalışmada DEHB ile sağlıklı kontrol gruplarının yürütücü işlevleri nöropsikolojik testlerle karşılaştırılmış, Stroop testi performansları tamamlama süresi, hata ve düzeltme sayısı olarak değerlendirildiğinde DEHB grubunun anlamlı derecede daha kötü performans gösterdiği bulunmuştur (209). Çin'de yapılan bir çalışmada da Stroop testinde DEHB'li olguların kontrollere göre inhibisyon süresi açısından daha kötü performans gösterdiği belirlenmiştir (210). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise DEHB-dikkat eksikliği baskın tip, DEHB-bileşik tip, DEHB-komorbidite eşlik eden grup ve kontrol grubu arasında Stroop performansları açısından farklılık saptanamamıştır (211). DEHB tedavisinin yürütücü işlevler ve Stroop performansı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar, daha çok DEHB tedavisinde ilk seçenek ilaçlardan olan metilfenidat ve atomoksetin ile yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 23 DEHB olgusu ile 30 sağlıklı kontrol olgusu karşılaştırıldığında, DEHB grubunun Stroop performansının daha kötü olduğu bulunmuştur. DEHB grubu 3 ay boyunca 0.3–0.5 mg/kg dozda günde iki kez hızlı etkili metilfenidat tedavisi aldıktan sonra yapılan değerlendirmede, DEHB'li olguların inhibisyon kapasitesini yansıtan Stroop performansında anlamlı derecede iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (212). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, 153 DEHB tanılı olgu, 41 sağlıklı kontrol olgusu yürütücü işlevler açısından karşılaştırılmış ve Stroop Testi son bölümünü DEHB'li

olguların daha uzun sürede tamamladığı bildirilmiştir. DEHB'li olgular 12 hafta boyunca OROS-metilfenidat tedavisi ile izlenmiş, ilaç dozları etkinlik ve olguların tolere edilebilirliğine göre 18 mg/g, 36 mg/g ve 54 mg/g olarak düzenlenmiş ve yürütücü işlevler açısından yeniden değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında DEHB'li olguların Stroop testini daha kısa sürede tamamladığı ve daha az sayıda hata yaptıkları bildirilmiştir (213). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da DEHB'li olgulara 5 mg/g dozunda kısa etkili metilfenidat başlanmış, 6 aylık izlem boyunca metilfenidat dozları en düşük 10 mg/g ve en yüksek 25 mg/g olarak sürdürülmüştür. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası nöropsikolojik testlerle yürütücü işlevleri değerlendirilen DEHB'li olguların, tedavi sonrası Stroop testinin tüm bölümlerini daha kısa sürede tamamladıkları, enterferans direncini ölçen 5. bölümde daha az düzeltme yaptıkları saptanmıştır (8). Faraone ve arkadaşları atomoksetinin yürütücü işlevler üzerine etkisini incelemek için 10 haftalık izlem bir çalışmada, DEHB tanılı erişkinlere 60 mg/g dozunda atomoksetin başlanmış ve gerekli olduğu durumlarda 120 mg/g'e doz artışı yapılmış ve tedavi öncesi ve tedavi sonrası Stroop test performansı açısından değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda, atomoksetin tedavisinin Stroop renk-kelime puanlarında anlamlı derecede düzelme sağladığı saptanmıştır (150). 8-16 yaş arasında DEHB tanılı 30 erkek çocuğun dahil edildiği 12 haftalık izlem çalışmasında, 1,2 mg/kg/g dozunda atomoksetinin görsel bellek, dikkat ve okul işlevselliği üzerine etkisi incelenmiştir. 4 veya 12 haftalık atomoksetin tedavisi sonunda her üç parametrede de anlamlı derecede düzelme olduğu gösterilmiştir (151). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 7-12 yaş arası DEHB tanılı 33 olgunun yürütücü işlevleri, atomoksetin (1.31 ± 0.37 mg/kg/g) ya da OROS-metilfenidat (0.90 ± 0.29 mg/kg/g) alan iki ayrı grup olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucundan hem atomoksetin hem de OROS-metilfenidat alan gruptaki olguların Stroop 5. bölüm performanslarında anlamlı derecede iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Atomoksetin grubunda 5 bölüm de daha kısa sürede tamamlanırken, OROS-metilfenidat grubunda 4. ve 5. bölüm tamamlama süreleri kısalmıştır (7).

Tedavi sonrası ve ilaç tatili verdikten sonraki Stroop tamamlama süreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavi sonrası ve ilaç tatili verdikten sonraki hata ve düzeltme sayılarına bakıldığında, olguların ilaç tatili verdikten sonra, tedavi sonrasına göre Stroop 3'te istatistiksel olarak anlamlı

olarak daha fazla düzeltme yaptıkları ve Stroop 5'te daha fazla hata yaptıkları bulunmuştur. Tedavi öncesi ve ilaç tatili verdikten sonraki Stroop tamamlama süreleri karşılaştırıldığında ise, ilaç tatili verdikten sonra tedavi öncesine göre Stroop 1, Stroop 2, Stroop 3 ve Stroop 5 tamamlama sürelerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu; Stroop 4 tamamlama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Tedavi öncesi ve ilaç tatili verdikten sonra uygulanan Stroop testinde olguların yaptığı hata sayıları ve düzeltme sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Stroop TBAG Formunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında, toplam süre ile her bir bölümü tamamlamak için kullanılan sürenin ilişkisi incelendiğinde, toplam süre ile en yüksek korelasyonun 5. bölümün tamamlanma süresi arasında olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle Stroop testi TBAG Formunun tümünün tamamlanma süresinin, en fazla bozucu etkinin elde edildiği bölümün (bölüm 5) tamamlanma süresi ile ilişkili olduğu, testteki ağırlıklı puanın bozucu etki puanı olduğu bildirilmiştir (127). Literatürde DEHB tedavisinin Stroop performansına etkisini inceleyen çalışmalarda da enterferans direncinin değerlendirildiği bölüm özellikle vurgulanmıştır (8,212,213). Çalışmamızda da ilaç tatili verildikten sonra uygulanan Stroop TBAG Formunda 5. bölümde daha fazla hata yapılması, ilaç tatili sonrası DEHB'li olguların bozucu etki karşısında daha kötü performans sergilediklerini göstermiştir. Bununla birlikte tamamlama sürelerinde farklılık olmaması psikomotor hızı etkilemediğini ve diğer bölümlerde anlamlı farklılık olmaması seçici dikkat, odaklanmış dikkat gibi diğer parametrelerin ilaç tatilinden etkilenmediğini düşündürmektedir. Literatürde ilaç tatilinin ya da tedavi kesilmesinin DEHB semptomatolojisi üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte ilaç tatilinin ya da tedavi bırakmanın yürütücü işlevler üzerine etkisini inceleyen çalışmalar çok kısıtlıdır. Bu nedenle DEHB tedavisinde ilaç tatilinin yürütücü işlevler ve olguların akademik ve sosyal işlevselliği üzerine etkilerini inceleyen geniş kapsamlı, sistematik, objektif ölçümlere dayalı araştırmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak AACAP, CADDRA ve NICE kılavuzlarında önerildiği gibi, ilaç tatili için klinisyenin bireysel bir yaklaşımla her hasta için risk, fayda ve alternatif başa çıkma stratejilerinin tartışılması sonucunda karar vermesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda tedavi öncesi, tedavi sonrası ve ilaç tatili verdikten sonra tüm olguların ebeveynleri tarafından ÇUAA doldurulmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi

sonrasında uygulanan ÇUAA'nın alt ölçeklerine bakıldığında, parasomnialar alt ölçeğinde tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme görülmüştür. Tedavi sonrası ve ilaç tatili verdikten sonra uygulanan ÇUAA'nın alt ölçekleri incelendiğinde, alt ölçekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavi öncesi ve ilaç tatili verdikten sonra uygulanan ÇUAA'nın alt ölçeklerine bakıldığında ise, sadece gün içinde uykululuk alt ölçek puanının tedavi öncesinde ilaç tatili sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatüre baktığımızda DEHB tanılı çocuk ve ergenlerde daha fazla uyku problemleri görüldüğünü bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında 722 DEHB tanılı çocuk ile 638 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış ve sonuçlar öznel çalışma sonuçları ve nesnel çalışma sonuçları olarak bildirilmiştir. Bu meta-analize dahil edilen öznel çalışmaların sonucuna göre; DEHB tanısı olan çocuklarda yatma zamanı direnci, uykuya dalma güçlükleri, gece uyanmaları, uykuda solunum problemleri, gün içinde uykululuk kontrollere göre daha sık gözlenmiştir. Nesnel çalışmaların sonucuna göre; aktigrafi ile ölçülen uykuya dalma latansı, saatlik uyku evresi değişim sayısı ve apne-hipopne indeksi DEHB'li çocuklarda daha fazla saptanmıştır (175). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, DEHB grubu ile sağlıklı kontroller ebeveyn bildirimine dayalı uyku alışkanlıkları ve uyku sorunu açısından karşılaştırılmıştır. DEHB tanılı çocuklarda daha fazla oranda uyku sorunu görüldüğü ve bu çocukların uyku zamanında gecikme, uykuya dalma gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları, parasomnialar ve gün içinde uykululuk alt ölçeklerinden anlamlı olarak daha fazla puan aldıkları bildirilmiştir (170). Literatürde DEHB tedavisinde özellikle stimülanların uyku üzerine etkisini inceleyen çalışmalar son yıllarda artmaktadır. DEHB tedavisinde metilfenidatın uyku üzerine etkileriyle ilgili verilerin tutarsızlığı dikkat çekmektedir. MTA çalışmasının bulgularına göre 2018 yılında yapılan bir çalışmada, 576 DEHB tanılı olgunun %72.3'ünde bir veya daha fazla uyku problemi olduğu ve en yüksek oranda kabuslar görülürken, bunu sırasıyla az uyuma, sıkıntılı uyku, yatağını ıslatma, uykuda konuşma veya yürüme, nedensiz aşırı yorgunluk ve fazla uyumanın takip ettiği bildirilmiştir. Olgular kombine tedavi, ilaç tedavisi, davranışçı tedavi ve toplum temelli bakım alan olgular olmak üzere dört gruba ayrıldıktan sonra 14 aylık takip sonrası yeniden değerlendirilmiştir. Tedavi sonrasında, kombine tedavi alan grupta

uyku problemlerinde anlamlı derecede azalma görülürken, diğer tedavi gruplarında bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bazaldeki yüksek KOKGB şiddeti uyku problemlerinde daha az düzelmeyi öngörürken, hiperaktivite/dürtüsellik, dikkat eksikliği, depresyon ve anksiyete gibi belirtiler ise uyku problemlerindeki azalmayı öngörmemiştir (214). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında, metilfenidatın uyku ilişkili yan etkilerine odaklanan 35 randomize kontrollü çalışma ele alınmış ve 75 farklı uyku ilişkili yan etki bildirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda metilfenidatın, genel insomnia, başlangıç insomniası, orta insomnia, kombine insomnia ve uyku bozukluğu için uyku ilişkili yan etkiler üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu bulunmuştur (215). Chin ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada ise, 71 DEHB tanılı olgu ve 30 kontrol olgusu tedavi öncesi ve 6 ay metilfenidat tedavisi aldıktan sonra Çocuklarda Uyku Ölçeği (ÇUÖ) ve polisomnografi ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesinde ÇUÖ değerlendirmesine göre, DEHB’li olgularda uyku başlangıç latansı, uyku bölünmesi, gün içinde uykululuk, enüresis, bruksizm, kabus, uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB) ve horlamanın daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi öncesinde polisomnografi ile yapılan değerlendirmede, DEHB’li olgularda apne-hipopne indeksi ve hipopne miktarının daha yüksek olduğu ve yavaş dalga uyku yüzdesinin daha az olduğu gösterilmiştir. 6 aylık metilfenidat tedavisinden sonra ÇUÖ ile yapılan değerlendirmede, tüm DEHB olgularında UPHB’nin azaldığı, DEHB-bileşik tipte kabusların, DEHB-dikkat eksikliği baskın tipte bruksizm ve horlamanın azaldığı bulunmuştur. 6 aylık metilfenidat tedavisinden sonra polisomnografi ile yapılan değerlendirmede, total uyku süresinin arttığı uykuda periyodik hareket indeksinin azaldığı saptanmıştır (216). Çalışmamızda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre sadece parasomniaların düzelmesi, bulgularımızın kısmen de olsa literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir. Diğer alt ölçeklerde düzelme görülmemesi, örneklem sayımızın az olmasıyla ya da uyku problemlerinin öznel yöntemlerle değerlendirilmesiyle açıklanabilir. Martin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada haftada yedi gün metilfenidat alan DEHB’li bir grup ile metilfenidat tedavisine hafta sonu plasebo ile ara veren DEHB’li grup 4 hafta boyunca izlenmiştir. Her iki grup da haftalık tedavi etkinliği açısından ebeveyn ve öğretmen tarafından doldurulan Connors Kısaltılmış Derecelendirme Ölçeği ile, ilaç yan etkisi açısından ebeveyn tarafından

Barkley Yan Etki Derecelendirme Ölçeđi ile değerlendirilmiştir. Etkinlik açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamışken, yan etki değerlendirmesi sonucunda hafta sonu ilaç tatili veren grupta insomnia şiddeti daha dūřuk saptanmıştır (16). Bu araştırmada sadece insomnia değerlendirilmiş olup literatürde ilaç tatilinin diğer uyku problemleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise en az 8 hafta ilaç tatili verdikten sonraki uyku değerlendirmesiyle ilaç tedavisi sonrası değerlendirme arasında değerliklik gözlenmemiş, tedavi öncesine göre ise gün içinde uyku azalmıştır. Bu nedenle ilaç tatilinin DEHB’de görülen uyku problemleri üzerine etkisini inceleyen daha geniş kapsamlı, daha nesnel ölçümlerle yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda en sık görülen DEHB alt tipinin DEHB-bileşik tip olduğu ve DEHB'nin erkeklerde kızlardan daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Çalışmamızda tedaviye devam eden ve tedaviye devam etmeyen gruplar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, akademik düzey, doğum sırası, anne-baba yaşı, anne-baba eğitim düzeyi ve anne-baba mesleği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış, sadece kardeş sayısı tedaviye devam etmeyen grupta anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Tedaviye devam eden ve etmeyen gruplar arasında klinisyen tarafından değerlendirilen hastalık şiddeti ve komorbiditeler arasında farklılık bulunmazken, ebeveyn ya da öğretmen bildirimine dayalı ölçeklerin bazı alt ölçeklerinde anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Tedaviye devam eden ve etmeyen grup arasında Stroop tamamlama süresi ve uyku alışkanlıkları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda en az 8 hafta boyunca metilfenidat tedavisi sonrası KGİÖ ile değerlendirilen hastalık şiddetinin azaldığı, ebeveyn ve öğretmen değerlendirme ölçeklerinin bazı alt ölçek puanlarının azaldığı; Stroop testi ile ölçülen yürütücü işlevlerinde düzelme olduğu, ÇUAA ile değerlendirilen uyku problemlerinden parasomnialar alt ölçeğinde düzelme olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda en az 8 hafta boyunca ilaç tatili verildikten sonra KGİÖ ile değerlendirilen hastalık şiddetinin arttığı, ebeveyn ve öğretmen değerlendirme ölçeklerinin bazı alt ölçek puanlarında artma olduğu; Stroop testi ile ölçülen yürütücü işlevlerinde bozulma olduğu, ÇUAA ile değerlendirilen uyku problemlerinde ise herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Sonuç olarak AACAP, CADDRA ve NICE kılavuzlarında önerildiği gibi, ilaç tatili için klinisyenin bireysel bir yaklaşımla her hasta için risk, fayda ve alternatif başa çıkma stratejilerinin tartışılması sonucunda karar vermesi uygun olacaktır. İlaç tatilinin yürütücü işlevler ve uyku problemleri üzerine etkisini inceleyen geniş örneklemli, daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

1. APA. DSM-5 (2013). Diagnostic Stat Man Ment Disord. 2013;
2. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. Neurotherapeutics. 2012.
3. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry. 2007;
4. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological Assessment. 4th ed. Newyork: Oxford University Press; 2004.
5. Motavalli Mukaddes N, Ercan ES. Nörogelişimsel Bozukluklar. 2018. 35–109 p.
6. Mukaddes NM. Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015.
7. Tasdelen BI, Karakaya E, Oztop DB. Effects of atomoxetine and osmotic release oral system-methylphenidate on executive functions in patients with combined type attention-deficit/hyperactivity disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015;
8. Karakaya I, Öç ÖY, Şişmanlar ŞG, Sancak A. Metilfenidatın Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Dikkat Ve Yürütücü İşlevler Üzerine Etkisi : Bir Olgu Serisi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg. 2006;13(2):69–75.
9. Yarmolovsky J, Szwarc T, Schwartz M, Tirosh E, Geva R. Hot executive control and response to a stimulant in a double-blind randomized trial in children with ADHD. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017;
10. Van Litsenburg RRL, Waumans RC, Van Den Berg G, Gemke RBJ. Sleep habits and sleep disturbances in Dutch children: A population-based study. Eur J Pediatr. 2010;
11. Liciş A. Sleep Disorders: Assessment and Treatment in Preschool-Aged Children. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. 2017.
12. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep Disturbances in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998;(37):637–46.

13. Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev.* 2004;
14. Plizska S. AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(July):894.
15. Alliance CADHDR, (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. Fourth Edi. 2018.
16. Martins S, Tramontina S, Polanczyk G, Eizirik M, Swanson JM, Rohde LA. Weekend holidays during methylphenidate use in ADHD children: A randomized clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;
17. NICE NI for H and CE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management (NICE Guideline 87). National Institute for Health and Care Excellence. 2018.
18. Barkley RA, Peters H. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *J Atten Disord.* 2012;
19. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten Deficit Hyperact Disord.* 2010;
20. Still G. Some abnormal physical conditions in children. *Lancet.* 1902;
21. APA. DSM-II (1968). *Diagnostic Stat Man Ment Disord.* 1968;
22. American Psychiatric Association. DSM-III. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition).* Text. 1980;
23. Association AP. DSM-III-R: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* revised. Washington, DC Assoc. 1987;
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.).* *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.).* 1994.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed. DSM-IV-TR.* American Journal of Critical Care. 2000.

26. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A selective overview. *Biological Psychiatry*. 2005.
27. Staller J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: Epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2006.
28. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Current Opinion in Psychiatry*. 2007.
29. Barkley RA. ADHD and Executive Functions. In: 24 Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kongresi. Konya; 2014.
30. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *European Journal of Pediatrics*. 2007.
31. Kessler RC, Adler L, Berkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;
32. Faraone S V., Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*. 2006.
33. Ercan ES, Bilaç Ö, Uysal Özaslan T, Rohde LA. Is the prevalence of ADHD in Turkish elementary school children really high? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;
34. Schachar R. Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Recent Updates and Future Prospects. *Curr Dev Disord Reports*. 2014;
35. Faraone S V, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren M a, et al. Advancing the Neuroscience of ADHD: Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005;57(11):1313–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950004>
36. Biederman J, Faraone S V., Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, et al. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: A pilot study. *Am J Psychiatry*. 1995;
37. Joelsson P, Chudal R, Uotila J, Suominen A, Sucksdorff D, Gyllenberg D, et al. Parental psychopathology and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationwide sample. *J Psychiatr Res*. 2017;
38. Hecthman L. Attention deficit hyperactivity disorder. In: Saddock, Benjamin

- James; Saddock VA, editor. Comprehensive Textbook of Psychiatry. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2679–92.
39. Faraone S V, Mick E. Molecular Genetics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatr Clin NA* [Internet]. 2010;33(1):159–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.004>
 40. Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone S V. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;
 41. Li Z, Chang S hua, Zhang L yan, Gao L, Wang J. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review. *Psychiatry Research*. 2014.
 42. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*. 2009.
 43. Gizer IR, Harrington KM, Waldman ID. ADHD: Genetic Influences. *Encycl Infant Early Child Dev*. 2008;12–25.
 44. K. L, P. W, J. K, L. T, F. S, C. G, et al. Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. *Child Care Health Dev*. 2012;
 45. Schlotz W, Jones A, Phillips DIW, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2010;
 46. McLaughlin, Katie A., Sheridan, Margaret A., Winter, Warren, Fox, Nathan A., Zeanah, Charles H., Nelson CA. Widespread reductions in cortical thickness following severe early-life deprivation: A neurodevelopmental pathway to ADHD. *Soc Biol Psychiatry*. 2013;
 47. Stevens LJ, Kuczek T, Burgess JR, Hurt E, Arnold LE. Dietary sensitivities and ADHD symptoms: Thirty-five years of research. *Clinical Pediatrics*. 2011.
 48. Hurt EA, Arnold LE, Lofthouse N. Dietary and nutritional treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: Current research support and recommendations for practitioners. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;
 49. Xavier Castellanos F, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children

- and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Med Assoc*. 2002;
50. Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;
 51. Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, Van Hulzen KJE, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2015;
 52. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, Mennes M, Zwiers MP, Schweren LSJ, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2017;
 53. Rubia K, Alegria A, Brinson H. Imaging the ADHD brain: Disorder-specificity, medication effects and clinical translation. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014.
 54. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: A meta-analysis of 55 fMRI studies. *American Journal of Psychiatry*. 2012.
 55. Peterson BS, Potenza MN, Wang Z, Zhu H, Martin A, Marsh R, et al. An fMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during stroop task performance in youths with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2009;
 56. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*. 2009;
 57. Pekcanlar Akay A, Kaya GÇ, Emiroğlu NI, Aydın A, Monkul ES, Taşçi C, et al. Effects of long-term methylphenidate treatment: A pilot follow-up clinical and SPECT study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2006;
 58. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4th ed. 2013.

59. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*. 2014.
60. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder an update. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008.
61. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*. 1990;13:25–42.
62. Petersen SE, Posner MI. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci*. 2012;
63. Brown TE. Attention Deficit Disorder: The unfocused mind in children and adults. Yale University Press Health &Wellness; 2005.
64. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*. 2000;
65. Pekcanlar Akay A, Ercan ES. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. HYB Basım Yayın; 2016. 33–56 p.
66. Ercan ES, Amado S, Somer O, Cikoglu S. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve yıkıcı davranış bozuklukları için bir test bataryası geliştirme çalışması. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2001.
67. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on Revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol*. 1978;
68. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Validation of the Turkish versions of the short-form Conners' Teacher and Parent Rating Scales. *Turk Psikiyatr Derg*. 2007;
69. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E. Conners Ana-Baba Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş: Uzun Formunun Türkçe Uyarlama Çalışması. In Antalya; 2006.
70. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E. The validity and reliability study of the Turkish version of Conners' Teacher rating scale-revised (CTRS-R). In: World Psychiatric Association Congress, July 12–16, Istanbul. 2006.
71. Conners CK, Wells KC, Parker JDA, Sitarenios G, Diamond JM, Powell JW. A new self-report scale for assessment of adolescent psychopathology: Factor structure, reliability, validity, and diagnostic sensitivity. *J Abnorm Child*

- Psychol. 1997;
72. Kaner S, Buyukozturk S, Iseri E, Ak A, Ozaydin L. Conners-Wells' Adolescent Self-Report Scale-Long Form: Evaluation of psychometric properties for Turkish adolescents. Conners-Wells Ergen Oz-Bildirim Olcegi Uzun Formu Turk ergenlerde psikometrik ozeliikierinin Deger. 2011;
 73. Hergüner S, Özbaran B. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisinde Ölçütler ve Ölçekler. Ankara: Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği; 2010.
 74. Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-Türkçe Uyarlamasının Geçerlik ve Güvenirliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg [Internet]. 2004;11(3):109–16. Available from: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/2005-11929-001>
 75. Shimoni M, Engel-Yeger B, Tirosh E. Executive dysfunctions among boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Performance-based test and parents report. Res Dev Disabil. 2012;
 76. Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. ADHD Atten Deficit Hyperact Disord. 2015;7(1):27–38.
 77. Inci SB, Ipci M, Akyol Ardıç U, Ercan ES. Psychiatric Comorbidity and Demographic Characteristics of 1,000 Children and Adolescents With ADHD in Turkey. J Atten Disord. 2019;
 78. Faraone S V., Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/ hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. J Clin Psychiatry. 2010;
 79. A.R. J, L. B, M. G, R. K, M. B, C.E. C, et al. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: An annotated bibliography and critical appraisal of published systematic reviews and metaanalyses. Can J Psychiatry. 1999;
 80. Faraone S V., Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2010;
 81. NICE NI for H and CE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. 2008;

82. Arnsten AFT. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2006.
83. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;
84. Jensen P. Longer term effects of stimulant treatments for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord*. 2002;
85. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: A review. *Archives of Disease in Childhood*. 2005.
86. Faraone S V., Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed Medscape Gen Med*. 2006;
87. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. 2008;
88. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002;
89. Spencer TJ, Newcorn JH, Kratochvil CJ, Ruff D, Michelson D, Biederman J. Effects of atomoxetine on growth after 2-year treatment among pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2005;
90. Sibley MH, Kuriyan AB, Evans SW, Waxmonsky JG, Smith BH. Pharmacological and psychosocial treatments for adolescents with ADHD: An updated systematic review of the literature. *Clinical Psychology Review*. 2014.
91. Kollins SH, Jain R, Brams M, Segal S, Findling RL, Wigal SB, et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics*. 2011;
92. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.

2012;

93. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;
94. GARFINKEL BD, WENDER PH, SLOMAN L, O'NEIL I. Tricyclic Antidepressant and Methylphenidate Treatment of Attention Deficit Disorder in Children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1983;
95. RAPPORT MD, CARLSON GA, KELLY KL, PATAKI C. Methylphenidate and Desipramine in Hospitalized Children: I. Separate and Combined Effects on Cognitive Function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;
96. Rubinstein S, Malone MA, Roberts W, Logan WJ. Placebo-controlled study examining effects of selegiline in children with attention-deficit/hyper activity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;
97. Toren P, Ratner S, Weizman A, Lask M, Ben-Amitay G, Laor N. Reboxetine maintenance treatment in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder: A long-term follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007;
98. Ghanizadeh A, D. Freeman R, Berk M. Efficacy and Adverse Effects of Venlafaxine in Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review of Non-controlled and Controlled Trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2013;
99. Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, Sedillo A, Earl CQ, Jiang JG, et al. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2006;
100. MTA Cooperative Group. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;
101. Cantwell DP. Hyperactive Children Have Grown Up: What Have We Learned About What Happens to Them? *Arch Gen Psychiatry*. 1985;
102. Ercan ES. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Prognoz ve Öngörücü Faktörler. *Türkiye Klin J Child Psychiatry-Special Top*. 2015;1(1):96–8.

103. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance, (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines. Third Edition. 2011.
104. Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, Watson MA. Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;
105. Barkley RA. Executive Functions: What They Are, How They Work and Why They Evolved. Newyork: Guilford Press; 2012.
106. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;
107. Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 3rd ed. Newyork: Oxford University Press; 1995.
108. Jiménez EAA, Jané-Ballabriga MC, Martin AB, Brophy CC. Executive function deficits and symptoms of disruptive behaviour disorders in preschool children. *Univ Psychol*. 2014;
109. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*. 2006.
110. Brocki K, Fan J, Fossella J. Placing neuroanatomical models of executive function in a developmental context: Imaging and imaging-genetic strategies. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008.
111. Kılınçaslan A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda yürütücü işlevler. *Türkiye Klin J Pediatr Sci*. 2010;6(2):15–21.
112. Diamond A, Goldman-Rakic PS. Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*. 1989;
113. Huizinga M, Dolan C V., van der Molen MW. Age-related change in executive function: Developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia*. 2006;
114. Batan SN. Reliability and validity studies of Behavioral Rating Inventory Of Executive Function (BRIEF) in a Turkish normative sample * Yönetici İşlevlere Yönelik Davranış Değerlendirme Envanterinin (YİYDDE) sağlıklı bir Türk örnekleme güvenilirlik ve geçerlili. 2011;10(3):894–904.

115. Karakaş S, Doğutepe Dinçer E. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Çocuklar için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BİLNOT-Çocuk (Cilt I). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011.
116. Cernich AN, Brennana DM, Barker LM, Bleiberg J. Sources of error in computerized neuropsychological assessment. Arch Clin Neuropsychol. 2007;
117. Yazıcı KU, Perçinel İ. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda yürütücü işlevler. Türkiye Klin J Child Psychiatry-Special Top. 2015;1(1):17–24.
118. RAVEN JC. STANDARDIZATION OF PROGRESSIVE MATRICES, 1938. Br J Med Psychol. 1941;
119. Zangwill OL. Clinical Tests of Memory Impairment. J R Soc Med. 1943;36(11):576–80.
120. Benton AL, Varney NR, Hamsher K Des. Visuospatial Judgment: A Clinical Test. Arch Neurol. 1978;
121. Karakaş S, Yalın A. Gorsel-İsitsel-Sayı-Dizileri-Testi-B-Formu-Toad. Türk Psikol Derg. 1995;10(34):20–31.
122. Koppitz EM. Visual aural digit Span Test performance of boys with emotional and learning problems. J Clin Psychol. 1973;
123. Mangina CA. Mangina diagnostic tool of visual perception: for diagnosing specific perceptual learning abilities and disabilities. International School Psychology Association; 1981.
124. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. J Gen Psychol. 1948;
125. Heaton RK. A manual for the Wisconsin card sorting test. West Psychol Serv. 1981;
126. Golden CJ. The Measurement of Creativity by the Stroop Color and Word Test. J Pers Assess. 1975;
127. Karakaş S, Erdoğan E, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İ, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu : Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları ,. Türk Psikiyatr Derg. 1999;2:75–88.
128. Baddeley A. Human Memory: Theory and Practice. London: Allyn&Bacon; 1990.
129. Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD - A dual pathway

- model of behaviour and cognition. In: Behavioural Brain Research. 2002.
130. Mesulam M -M. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol.* 1990;
131. Kılıç BG. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun nöropsikolojisine ilişkin kuramlar ve araştırmalar. *Türk Psikiyatr Derg.* 2005;16(2):113–23.
132. Berger A, Posner MI. Pathologies of brain attentional networks. In: *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2000.
133. Posner MI, Raichle M. *Images of mind.* Newyork: Scientific American Library; 1994. 153–179 p.
134. Swanson J, Castellanos FX, Murias M, LaHoste G, Kennedy J. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Curr Opin Neurobiol.* 1998;
135. Weintraub S, Mesulam MM. Right Cerebral Dominance in Spatial Attention: Further Evidence Based on Ipsilateral Neglect. *Arch Neurol.* 1987;
136. Erdoğan E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Görsel ve Dokunsal Algı Düzeyleri (Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi, Psikoloji Bölümü; 1999.
137. Güneş E. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan kişilerde dikkatin uzaysal asimetrisinin incelenmesi (Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı; 2002.
138. Matier K, Wolf LE, Halperin JM. The psychometric properties and clinical utility of a cancellation test in children. *Dev Neuropsychol.* 1994;10(2):165–77.
139. Landau YE, Gross-Tsur V, Auerbach JG, Van Der Meere JD, Shalev RS. Attention-deficit hyperactivity disorder and developmental right- hemisphere syndrome: Congruence and incongruence of cognitive and behavioral aspects of attention. *J Child Neurol.* 1999;
140. Oades RD. Differential measures of “sustained attention” in children with attention-deficit/hyperactivity or tic disorders: Relations to monoamine metabolism. *Psychiatry Res.* 2000;
141. Brown TE. Dikkat eksikliği bozukluğu: Çocuklarda ve yetişkinlerde odaklanmayan zihin. 2. Baskı. Sönmez E, editor. Ankara: ODTÜ Yayıncılık; 2010. 19–56 p.

142. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V., Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*. 2005.
143. Schreiber JE, Possin KL, Girard JM, Rey-Casserly C. Executive function in children with attention deficit/hyperactivity disorder: The NIH EXAMINER battery. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;
144. Skogli EW, Andersen PN, Hovik KT, Øie M. Development of Hot and Cold Executive Function in Boys and Girls With ADHD: A 2-Year Longitudinal Study. *J Atten Disord*. 2017;
145. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, Evans SW, Gotlieb EM, Knight JR, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: A review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*. 2005;115(6):1734–46.
146. Biederman J, Petty CR, Doyle AE, Spencer T, Henderson CS, Marion B, et al. Stability of executive function deficits in girls with ADHD: A prospective longitudinal followup study into adolescence. *Dev Neuropsychol*. 2008;
147. Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2004.
148. Miller M, Ho J, Hinshaw SP. Executive functions in girls with ADHD followed prospectively into young adulthood. *Neuropsychology*. 2012;
149. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, Usala T, Currie J, Gagliano A. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2014;
150. Faraone S V., Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, et al. Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;
151. Shang CY, Gau SSF. Improving visual memory, attention, and school function with atomoxetine in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;
152. Yang L, Cao Q, Shuai L, Li H, Chan RCK, Wang Y. Comparative study of OROS-MPH and atomoxetine on executive function improvement in ADHD:

- A randomized controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;
153. Markov D, Goldman M. Normal sleep and circadian rhythms: neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. *Psychiatr Clin North Am*. 2006;
 154. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen (On the human electroencephalogram). *Arch f Psychiatr u Nervenkrankheiten*. 1929;
 155. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;
 156. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* (80-). 1953;
 157. Sinton CM, McCarley RW. Neurophysiological mechanisms of sleep and wakefulness: A question of balance. *Seminars in Neurology*. 2004.
 158. Winson J. The biology and function of rapid eye movement sleep. *Curr Opin Neurobiol*. 1993;
 159. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;
 160. Holst SC, Landolt HP. Sleep-Wake Neurochemistry. *Sleep Medicine Clinics*. 2018.
 161. Kılıç BG. Çocukluk Döneminde Uyku Bozuklukları. In: *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. Ankara: HYB Basım Yayın; 2007. p. 903–8.
 162. Cortese S, Ivanenko A, Ramtekkar U, Angriman M. Sleep disorders in children and adolescents: a practical guide. *IACAPAP Textb child Adolesc Ment Heal*. 2013;52(3):321–3.
 163. Perdahlı Fiş N, Arman A, Ay P, Topuzoğlu A, Güler AS, Gökçe İmren S, et al. Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketinin Türkçe Geçerliliği ve Güvenilirliği. (13):151–60.
 164. Ağargün, M Y; Kara, H; Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatr Derg*. 1996;
 165. Öner P, Barut Y, Öner Ö, Üneri ÖŞ, Bodur Ş, Turgut S, et al. Çocuklarda uyku ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirliği. *Klin Psikofarmakol Bul*. 2009;
 166. Laufer MW, Denhoff E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. *J Pediatr*. 1957;
 167. Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM, et al.

- ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2011.
168. Stein D, Pat-Horenczyk R, Blank S, Dagan Y, Barak Y, Gumpel TP. Sleep disturbances in adolescents with symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Learn Disabil*. 2002;
 169. Gruber R, Sadeh A, Raviv A. Instability of sleep patterns in children with attention- deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;
 170. Öztürk Y, Öztürk G, Akay A. Comparison of Parent Reported Sleeping Habits and Sleep Problems Between Attention Deficit and Hyperactivity Disorder and Healthy Controls. *J Cogn Psychother Res*. 2017;6(2):1.
 171. Gruber R, Xi T, Frenette S, Robert M, Vannasinh P, Carrier J. Sleep disturbances in prepubertal children with attention deficit hyperactivity disorder: A home polysomnography study. *Sleep*. 2009;
 172. Sobanski E, Schredl M, Kettler N, Alm B. Sleep in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) before and during treatment with methylphenidate: A controlled polysomnographic study. *Sleep*. 2008;
 173. Kirov R, Kinkelbur J, Heipke S, Kostanecka-Endress T, Westhoff M, Cohrs S, et al. Is there a specific polysomnographic sleep pattern in children with attention deficit/hyperactivity disorder? *J Sleep Res*. 2004;
 174. Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, et al. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med* [Internet]. 2009;10(10):1132–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.04.003>
 175. Cortese S, Faraone S V., Konofal E, Lecendreux M. Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009.
 176. Platon MJR, Bueno AV, Sierra JE, Kales S. Hypnopolygraphic alterations in attention deficit disorder (ADD) children. *Int J Neurosci*. 1990;

177. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;
178. Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, Vgontzas AN, Mahr F, Hillwig-Garcia J, et al. ADHD subtypes and comorbid anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: Differences in sleep problems. *J Pediatr Psychol*. 2009;
179. Lebourgeois MK, Avis K, Mixon M, Olmi J, Harsh J. Snoring, Sleep Quality, and Sleepiness Across Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Subtypes. *Sleep*. 2004;520–5.
180. Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC, Darra F, et al. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: A review of the literature. *Sleep*. 2005.
181. Oner P, Dirik EB, Taner Y, Caykoylu A, Anlar O. Association between low serum ferritin and restless legs syndrome in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Tohoku J Exp Med*. 2007;213(3):269–76.
182. Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep*. 2004;
183. Owens JA. The ADHD and sleep conundrum: A review. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26(4):312–22.
184. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: Adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;
185. Stein MA. Unravelling sleep problems in treated and untreated children with ADHD. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;
186. Schwartz G, Ben Amor L, Grizenko N, Lageix P, Baron C, Boivin DB, et al. Actigraphic monitoring during sleep of children with ADHD on methylphenidate and placebo. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;
187. Tirosh E, Sadeh A, Munvez R, Lavie P. Effects of methylphenidate on sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: An activity monitor study. *Am J Dis Child* [Internet]. 1993;147(12):1313–5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&>

id=L23359951

188. Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D. Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep*. 2006;
189. Kent JD, Blader JC, Koplewicz HS, Abikoff H, Foley CA. Effects of late-afternoon methylphenidate administration on behavior and sleep in attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 1995;
190. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;
191. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised. ECDEU Assessment Manual. 1976.
192. Guy W. Clinical Global Impression (CGI). In: (NIMH) NI of MH, editor. ECDEU Assesment Manual for Pscopharmacology. Rockville, MD; 1976.
193. Dereboy Ç, Şenol S, Şener Ş, Dereboy F. Conners Kısa Form Öğretmen ve Ana Baba Derecelendirme Ölçeklerinin Geçerliği. 2007;18(1):48–58.
194. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E. Conners Öğretmen Dereceleme Ölçeği-Yenilenmiş Kısa: Türkiye Uyarlama Çalışması Conners Teacher Rating Scale-Revised Short: Turkish Adaptation Study. *Education [Internet]*. 2013;38(167). Available from: <http://eb.ted.org.tr/index.php/EB/article/download/1415/469>
195. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): Psychometric Properties of A Survey Instrument for School-Aged Children. *Sleep*. 2000;
196. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;
197. Kılıç BG, İlden Koçkar A, Irak M, Şener Ş, Karakaş S. Stroop Testi TBAG Formunun 6-11 yaş grubu çocuklarda standardizasyon çalışması. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derg*. 2002;9(2).
198. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. New York, NY, US: Oxford University Press; 1991.

199. Burke DM, Light LL. Memory and aging: The role of retrieval processes. *Psychol Bull.* 1981;
200. CM MacLeod. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull.* 1991;
201. Ghanizadeh A. Psychiatric comorbidity differences in clinic-referred children and adolescents with ADHD according to the subtypes and gender. *J Child Neurol.* 2009;
202. Riera M, Castells X, Tobias A, Cunill R, Blanco L, Capellà D. Discontinuation of pharmacological treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of 63 studies enrolling 11,788 patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;234(17):2657–71.
203. Gajria K, Lu M, Sikirica V, Greven P, Zhong Y, Qin P, et al. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - A systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1543–69.
204. Wu SH, Wang K, Chen Y, Wang WQ, Wang F, Montgomery W, et al. Exploratory analysis of early treatment discontinuation and clinical outcomes of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Asia-Pacific Psychiatry.* 2017;9(1):1–12.
205. Wang L-J, Chen C-K, Huang Y-S. Changes in Behaviour Symptoms of Patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder during Treatment: Observation from Different Informants. *Psychiatry Investig.* 2013;10(1):1.
206. Newcorn JH, Nagy P, Childress AC, Frick G, Yan B, Pliszka S. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs.* 2017;
207. Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L, Lerner M, et al. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;
208. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in

- children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;
209. Holmes J, Gathercole SE, Place M, Alloway TP, Elliott JG, Hilton KA. The diagnostic utility of executive function assessments in the identification of ADHD in Children. *Child Adolesc Ment Health*. 2010;
 210. Qian Y, Shuai L, Cao Q, Chan RCK, Wang Y. Do executive function deficits differentiate between children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and ADHD comorbid with oppositional defiant disorder? A cross-cultural study using performance-based tests and the behavior rating inventory. *Clin Neuropsychol*. 2010;
 211. Bahçivan Saydam R, Belgin Ayvaşık H, Alyanak B. Executive functioning in subtypes of attention deficit hyperactivity disorder. *Noropsikiyatri Ars*. 2015;
 212. Bolfer C, Pacheco SP, Tsunemi MH, Carreira WS, Casella BB, Casella EB. Attention-deficit/hyperactivity disorder: the impact of methylphenidate on working memory, inhibition capacity and mental flexibility. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;
 213. Zheng Y, Liang JM, Gao HY, Yang ZW, Jia FJ, Liang YZ, et al. An open-label, self-control, prospective study on cognitive function, academic performance, and tolerability of osmotic-release oral system methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Chin Med J (Engl)*. 2015;
 214. Ricketts EJ, Sturm A, McMakin DL, McGuire JF, Tan PZ, Smalberg FB, et al. Changes in sleep problems across attention-deficit/hyperactivity disorder treatment: Findings from the multimodal treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(10):690–8.
 215. Faraone S V., Po MD, Komolova M, Cortese S. Sleep-associated adverse events during methylphenidate treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(3).
 216. Chin WC, Huang YS, Chou YH, Wang CH, Chen KT, Hsu JF, et al. Subjective and objective assessments of sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder and the effects of methylphenidate treatment. *Biomed J [Internet]*. 2018;41(6):356–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.10.004>

